



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Brentuximab Vedotin

Vom 16. Dezember 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	4
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	20
4.	Verfahrensablauf.....	20
5.	Beschluss	22
6.	Anhang	33
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	33
B.	Bewertungsverfahren	41
1.	Bewertungsgrundlagen	41
2.	Bewertungsentscheidung.....	41
2.1	Nutzenbewertung	41
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	42
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	43
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	47
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	48
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	48
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	49
5.1	Stellungnahme der Takeda GmbH	49
5.2	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	116
5.3	Stellungnahme der DGHO	122
D.	Anlagen.....	130

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 130

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. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

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 sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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

Der Wirkstoff Brentuximab Vedotin (Adcetris) wurde am 1. Dezember 2012 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 12. Mai 2020 hat Brentuximab Vedotin die Zulassung für ein 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 für den zu bewertenden Wirkstoff Brentuximab Vedotin (Adcetris) am 8. Juni 2020 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 3. Dezember 2020 wurde eine Befristung bis zum 1. Juli 2021 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Adcetris am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 Verfo am 1. Juli 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Brentuximab Vedotin zur Behandlung Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom 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 und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

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 1. Oktober 2021 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 G21-21) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung 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.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin (Adcetris) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Dezember 2021):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Erwachsene mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Begründung:

Zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin zur Behandlung Erwachsener mit bislang unbehandeltem sALCL legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der abgeschlossenen, pivotalen, randomisierten, doppelblinden Phase III-Studie ECHELON-2 (SGN35-014) vor.

In der Studie wurde Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (A+CHP) gegenüber Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP) verglichen. Eingeschlossen wurden Erwachsene im Alter zwischen 18 und 85 Jahren mit verschiedenen neu-diagnostizierten CD30-positiven peripheren T-Zell-Lymphomen (PTCL) und einem ECOG Performance Status (ECOG-PS) von ≤ 2 . Erwachsene mit einem ALK-positiven sALCL mussten einen IPI-Score von ≥ 2 aufweisen.

Die 452 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (N = 226 A + CHP; N= 226 CHOP). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach IPI-Score (0–1 vs. 2–3 vs. 4–5) und sALCL ALK-positivem-Status (ja vs. nein; nein umfasst alle anderen Subtypen).

Aufgrund des Zulassungsstatus ist für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die zulassungskonforme Subpopulation von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem sALCL relevant. Hierbei handelt es sich um Erwachsene mit ALK-negativem sALCL sowie um Erwachsene mit ALK-positivem sALCL mit einem IPI-Score ≥ 2 gemäß lokaler sALCL-Diagnose (N = 162 A + CHP; N = 154 CHOP). Für die bewertungsrelevante Patientenpopulation legt der pharmazeutische Unternehmer keine Subgruppenanalysen nach ALK-positivem und -negativem sALCL vor.

Die Therapie mit A + CHP und CHOP erfolgte in einem 21-Tage-Zyklus für sechs bis maximal acht Zyklen. Im Median betrug die Behandlungsdauer in beiden Armen etwa sechs Zyklen. Aufgrund des erhöhten Risikos febriler Neutropenien wird bei der Gabe von Brentuximab Vedotin in der Fachinformation ab dem ersten Behandlungszyklus die Prophylaxe mit G-CSF empfohlen. Die Empfehlung zur G-CSF-Prophylaxe wurde in der ECHELON-2 Studie erst umgesetzt, als ein Großteil der Erwachsenen bereits eingeschlossen war, daher erhielten lediglich 34 % des A+CHP-Arms und 27 % des CHOP-Arms eine G-CSF-Primärprophylaxe.

Die Erhebung von antineoplastischen Folgetherapien erfolgte in der Studie ECHELON-2 bis zum Studienende oder Tod. Im CHOP-Arm erhielten mehr Personen eine antineoplastische Folgetherapie, darunter auch Brentuximab Vedotin, als im A+CHP-Arm (36 % versus 23 %). Im Gegensatz dazu erhielt die Erwachsenen im A+CHP-Arm häufiger eine konsolidierende Folgetherapie (30 % versus 15 %), wobei am häufigsten eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt wurde (23 % versus 13%).

Die Studie ECHELON-2 wurde in 132 Zentren in Asien/Pazifik, Nordamerika, dem Nahen Osten und Europa (einschließlich Deutschland) durchgeführt. Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde als primärer Endpunkte definiert. Die Rekrutierung der Patientinnen und Patienten startete im Januar 2013. Eine präspezifizierte Interimsanalyse wurde am 15. August 2018 nach Erreichen von 219 Ereignissen im Endpunkt PFS durchgeführt. Für diesen Datenschnitt liegen Ergebnisse zu allen erhobenen Endpunkten vor. Ein weiterer Datenschnitt vom 25. September

2019 wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) angefordert. Zu diesem nicht-präspezifizierten Datenschnitt liegen Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben (PFS), Rezidivfreies Überleben (RFS), Zeit bis zum Rezidiv, Ereignisfreies Überleben (EFS) sowie Nachhaltige CR vor. Der finale Datenschnitt der Studie wurde am 5. November 2020 durchgeführt. Für diesen Datenschnitt liegen für die gleichen Endpunkte wie für den Datenschnitt vom 25. September 2019 und zusätzlich zur Dauer des Ansprechens Ergebnisse vor. Die Daten des ersten Datenschnitts basieren auf einer Tumorbewertung durch ein verblindetes Review-Komitee. Die Daten des zweiten und des finalen Datenschnitts basieren auf einer durch die lokale Prüferin bzw. den lokalen Prüfartz durchgeführten Tumorbeurteilung.

Für die erneute Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin werden entsprechend den Befristungsaufgaben die Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten des finalen Datenschnittes, sofern vorhanden, herangezogen. Für die vollständige Remission (CR), patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität sowie der Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird der erste Datenschnitt vom 15. August 2018 herangezogen.

Unsicherheiten der Studie ECHELON-2

Eine wesentliche Unsicherheit der Studie ECHELON-2 besteht darin, dass das im Kontrollarm eingesetzte CHOP-Regime für den größeren Teil der von der Studie umfassten Patientenpopulation nicht dem derzeit als allgemein anerkannt angesehenen Behandlungsstandard in Deutschland entspricht. Entsprechend den Ausführungen der klinischen Expertinnen und Experten im Stellungnahmeverfahren werden in Deutschland Patientinnen und Patienten ≤ 60 Jahre überwiegend mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Etoposid und Prednison (CHOEP) behandelt. Nur für Erwachsene, die aufgrund ihres Alters, Allgemeinzustandes oder relevanter Komorbiditäten kein CHOEP erhalten können, wird gemäß der klinischen Expertinnen und Experten CHOP eingesetzt. Da das mediane Alter der bewertungsrelevanten Subgruppe der ECHELON-2 Studie bei 53 Jahren im A + CHP-Arm und bei 52 Jahren im CHOP-Arm lag, kann angenommen werden, dass mindestens die Hälfte der Patientinnen und Patienten in der Studie nicht entsprechend des deutschen Behandlungsstandards behandelt wurden.

Zur Umsetzung der Befristungsaufgaben

Gemäß den Tragenden Gründen des Erstbeschlusses vom 3. Dezember 2020 fand die Befristung ihren Grund darin, dass weitere klinische Daten der Studie ECHELON-2 insbesondere zum Gesamtüberleben erwartet wurden, die für die Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin im vorliegenden Anwendungsgebiet relevant sein können. Der Erstbeschluss beruhte auf der Bewertung der Datenschnitte vom 15. August 2018 und 25. September 2019. Zum Zeitpunkt des nicht prä-spezifizierten Datenschnitts vom 25. September 2019 waren nur wenige Ereignisse im Endpunkt Gesamtüberleben eingetreten, sodass die Daten nur eine limitierte Aussagekraft hatten. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten im Dossier die Ergebnisse zu dem finalen Datenschnitt anlässlich der finalen Analyse zum Gesamtüberleben aus der Studie ECHELON-2 vorgelegt werden.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Neubewertung nach Fristablauf den finalen Datenschnitt der Studie ECHELON-2 vor. Somit kommt der pharmazeutische Unternehmer den Auflagen der Befristung nach.

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie ECHELON-2 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich bei Heranziehen der prä-spezifizierten stratifizierten Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich die Analyse des Gesamtüberlebens mit einem post hoc definierten Signifikanztest vor, der auf einem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als erklärende Variable adjustiert nach den beiden Faktoren ALK-Status und IPI-Score basiert. Dieser Signifikanztest der adjustierten Analyse wurde im Erstverfahren nicht eingereicht und wird zudem ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben berichtet. Zudem belegt der pharmazeutische Unternehmer nicht ausreichend anhand geeigneter Quellen, dass die post hoc definierte adjustierte Analyse im Gegensatz zur prä-spezifizierten stratifizierten Analyse des Gesamtüberleben besser geeignet ist. Daher wird die adjustierte Analyse für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

In Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer zudem die Auswertung des Gesamtüberlebens unter Anwendung der vom IQWiG publizierten Anhebungsregel vor². Gemäß der Anhebungsregel kann der Behandlungseffekt in der relevanten Teilpopulation zum erhöhten Signifikanzniveau von 15 % getestet werden, sofern spezifische statistische und inhaltliche Voraussetzungen erfüllt sind. Ziel des Testverfahrens zum erhöhten Signifikanzniveau ist es die Power zu erhöhen, welche durch die Betrachtung einer Teilpopulation der Gesamt-Studienpopulation reduziert sein kann. Die in dem Arbeitspapier GA18-01 beschriebenen statistischen Voraussetzungen für die Testung des Behandlungseffektes in der relevanten Teilpopulation zu einem Signifikanzniveau von 15 % wurden geprüft und für den Endpunkt Gesamtüberleben als erfüllt angesehen.

Es ist jedoch nicht eindeutig, inwieweit die inhaltlichen Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel im vorliegenden Fall erfüllt sind. Zum einen gehört ein verhältnismäßig großer Anteil von etwa 70 % der Patientinnen und Patienten der Gesamt-Studienpopulation zur bewertungsrelevanten Teilpopulation. Zum anderen lag sowohl für den Datenschnitt vom 15.08.2018 als auch für den Datenschnitt vom 25.09.2019 im Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Effekt vor. Bei Betrachtung der drei Datenschnitte der ECHELON-2 Studie zeigt sich für den Behandlungseffekt zwischen den Studienarmen im Endpunkt Gesamtüberleben im zeitlichen Verlauf eine moderate, stetige Abnahme der Effektgröße. Unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte erscheint es deshalb fraglich, ob im vorliegenden Fall eine relevante Reduktion der Power vorliegt, welche die Anwendung der Anhebungsregel rechtfertigen würde.

² IQWiG-Berichte – Nr. 638: Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen; GA18-01, Version 1.0, 20.06.2018

Darüber hinaus kann auch unter Berücksichtigung der Heterogenität der peripheren T-Zell-Lymphome anhand der im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers nicht beurteilt werden, inwieweit die Ergebnisse der nicht bewertungsrelevanten Teilpopulation aus der Gesamtpopulation der Studie ECHELON-2 aus klinisch-inhaltlicher Sicht auf die bewertungsrelevante Teilpopulation hinreichend übertragbar sind.

Insgesamt wird dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers daher unabhängig davon, ob die statistischen Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel erfüllt sind, nicht gefolgt. Die Anhebungsregel wird für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht herangezogen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Progression, dem Tod jeglicher Ursache oder dem Erhalt einer antineoplastischen Folgetherapie zur Behandlung einer Lymphom-Resterkrankung. Die Endpunktkomponente Progression wurde gemäß den revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome nach Cheson et al. (2007) erfasst.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Endpunkt PFS zugunsten von A + CHP.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben.

Die vorliegende Operationalisierung des Endpunktes PFS ist nicht geeignet, das Scheitern einer potentiellen Heilung abzubilden. Es ist unklar ob auch Rezidive in der Einzelkomponente Krankheitsprogression erfasst wurden. Zudem wurden durch die vorliegende Operationalisierung nicht alle Ereignisse erhoben, die das Scheitern eines möglichen kurativen Therapieausgangs darstellen.

Die Erhebung der Morbiditätskomponente Progression erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den Cheson-Kriterien). Somit basiert die Erhebung des Ansprechens auf asymptomatischen Befunden und wird als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Rezidivfreies Überleben (RFS)

Ausgehend von dem hier vorliegenden kurativen Therapieansatz stellen Rezidive patientenrelevante Ereignisse dar. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz gescheitert ist.

Der post hoc definierten Endpunkt Rezidivfreies Überleben (RFS) ist definiert als die Zeit ab Behandlungsende (EoT) bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache bei Erwachsenen, die zum Ende der Behandlung eine CR erreicht hatten. Die Beurteilung der Rezidive und der vollständigen Remission (CR) erfolgte zum Datenschnitt vom 5. November 2020 gemäß den Kriterien nach Cheson et al (2007) durch das lokale Prüfpersonal.

In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich für den Endpunkt RFS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der jeweiligen Ereignisse (Rezidiv bzw. Tod) ist in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

Entsprechend der Operationalisierung des Endpunktes RFS wurden nur Erwachsene mit einer CR nach Abschluss der Erstlinientherapie berücksichtigt. Hierdurch entsteht ein Randomisierungsbruch, sodass das Ergebnis des Endpunktes per se potentiell hochverzerrt ist. So gehen mehr Erwachsene aus dem Interventionsarm als aus dem Vergleichsarm in die Analyse ein. Aufgrund der Beurteilung der Rezidive durch das lokale Prüfpersonal ist zudem unklar, wie umfangreich, vollständig und konsistent die Erfassung und Bewertung der Rezidive nach dem ersten Datenschnitt noch erfolgte.

Aus den genannten Gründen ergeben sich relevante Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse zu dem Endpunkt RFS, weshalb diese in der vorliegenden Bewertung nicht für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. Die diesbezügliche Aussagekraft des Endpunktes Ereignisfreies Überleben (EFS) ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zu dem post hoc definierten Endpunkt EFS vor, der definiert ist als Zeit ab Randomisierung bis:

- zur Krankheitsprogression
- zum Behandlungsende ohne Erreichen einer vollständigen CR
- zum Rezidiv nach CR bei Behandlungsende
- zum Tod jeglicher Ursache

Analog zum RFS erfolgte die Bewertung zum Datenschnitt vom 5. November 2020 gemäß den Kriterien von Cheson et al (2007) durch das lokale Prüfpersonal. Anders als beim RFS liegt für den Endpunkt EFS jedoch kein Bruch der Randomisierung vor.

Ein wichtiges Ziel der Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ist das Erreichen einer CR. Im Rahmen der Einzelkomponente „Krankheitsprogression“ wurden jedoch nicht alle Ereignisse erfasst, die das Nicht-Erreichen einer CR zum Behandlungsende repräsentieren (z.B. stabile Erkrankung (SD) oder partielle Remission (PR)).

Die Komponente „Behandlungsende ohne Erreichen einer vollständigen CR“ ist jedoch in der Lage, alle weiteren Ereignisse zu erfassen, die das Nicht-Erreichen einer CR repräsentieren.

Für Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP ergibt sich für den Endpunkt EFS ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber CHOP. Am häufigsten trat das Ereignis „Progression/Rezidiv“ bei 22 % (Brentuximab Vedotin + CHP) bzw. 31 % (CHOP) der Patientinnen und Patienten auf, gefolgt vom Ereignis „keine CR zu EoT“ bei 19 % bzw. 21 % der Personen. Im Vergleich zur Erstbewertung verringert sich der Unterschied im Behandlungseffekt für den Endpunkt EFS zwischen den Studienarmen.

Bei der Interpretation des Effektes ergeben sich Unsicherheiten. Zum einen ist aufgrund der Beurteilung der Rezidive durch das lokale Prüfpersonal unklar, wie umfangreich, vollständig und konsistent die Erfassung und Bewertung der Rezidive nach dem ersten Datenschnitt noch erfolgte. Zum anderen spielt die Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext aufgrund des Stellenwertes von CHOEP gegenüber CHOP für Patientinnen und Patienten ≤ 60 Jahre auch bei diesem Wirksamkeitsendpunkt eine Rolle.

Trotz der oben beschriebenen Unsicherheiten zur Aussagekraft des Endpunktes EFS wird der positive Effekt von Brentuximab Vedotin auch vor dem Hintergrund der Größe des Effektes als ein relevantes Ergebnis für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Vollständige Remission (CR) einschließlich CR bei Patientinnen und Patienten mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn

Der Endpunkt vollständige Remission (CR) ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR verbunden mit einer für die Patientin bzw. den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. In der Studie ECHELON-2 wurde der Endpunkt CR anhand der Cheson-Kriterien von 2007 durch Untersuchungen des Blutes und Knochenmarks präspezifiziert. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis von Laboruntersuchungen. Eine Validierung der CR als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor. Deshalb wird die CR in der vorliegenden Bewertung als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und nur ergänzend dargestellt. Es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

Im Dossier wird zusätzlich die CR bei Personen mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn dargestellt, die post-hoc ausgewertet wurde. Für die Nutzenbewertung wird der Endpunkt CR bei Patientinnen und Patienten mit B-Symptomatik zu Studienbeginn als patientenrelevant bewertet, da damit eine Symptomabnahme verbunden war. In der Studie ECHELON-2 wiesen zu Studienbeginn lediglich 27 % der Interventionsgruppe bzw. 35 % der Kontrollgruppe der Erwachsenen mit sALCL eine B-Symptomatik auf, was die Aussagesicherheit verringert.

Für die im Dossier vorgelegte Analyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer für den Endpunkt CR bei Patientinnen und Patienten mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn eine Auswertung unter Anwendung der Anhebungsregel des IQWiG vor². Es wird auf die

Ausführungen zum Endpunkt Gesamtüberleben verwiesen. Da nicht eindeutig ist, inwieweit die inhaltlichen Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel erfüllt sind, wird diese auch für den vorliegenden Endpunkt nicht herangezogen.

Nachhaltige CR

Der post hoc definierte Endpunkt Nachhaltige CR wurde operationalisiert als das Erreichen einer CR zum Behandlungsende, ohne dass bis zum Beobachtungsende ein Krankheitsrezidiv verzeichnet wurde oder die Patientin bzw. der Patient verstarb. Der Endpunkt ist somit zusammengesetzt aus den Komponenten CR und Rezidive.

Die oben aufgeführten Kritikpunkte zur Operationalisierung der CR und des RFS sind auch für den Endpunkt Nachhaltige CR zutreffend. Anders als beim Endpunkt RFS wurde für die dargestellte Auswertung der nachhaltigen CR das Verhältnis der Personen ohne Krankheitsrezidiv, die zu Behandlungsende eine CR erreicht hatten, zur zulassungskonformen ITT-Population gebildet, sodass kein Bruch der Randomisierung vorliegt.

Patientinnen und Patienten mit einer CR am Behandlungsende, die die Studie während der Nachbeobachtungsphase abgebrochen haben, wurden als nachhaltig rezidivfrei gewertet. Es ist unklar, bei wie vielen Erwachsenen, die die Studie abgebrochen haben, möglicherweise noch Rezidive aufgetreten sind.

Die Definition der Ereignisse, die nicht zu einer nachhaltigen CR führten (Progression, Tod, keine CR zum End-of-Treatment (EoT)), sowie der Fälle, bei denen eine Person mit einer CR aus der Studie ausgeschieden ist, entsprechen der Definition der Ereignisse und Zensierungen des Endpunktes EFS. Bei der Operationalisierung der Ereignisse im Endpunkt EFS wird zudem zusätzlich zu den Ereignisraten die individuelle Beobachtungszeit im Rahmen der Ereigniszeitanalyse berücksichtigt. Entsprechend ergeben sich aus dem Endpunkt nachhaltige CR keine für die Nutzenbewertung relevanten Informationen, welche nicht bereits im Endpunkt EFS erfasst werden. Darüber hinaus liegt keine Beurteilung aus Fachkreisen zu diesem Endpunkt vor und es bleibt unklar, ob es sich bei dem Endpunkt nachhaltige CR um einen im vorliegenden Anwendungsgebiet etablierten Endpunkt in pivotalen Studien handelt. Zusammenfassend wird der Endpunkt nachhaltige CR nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Gesundheitszustand (EQ-5D, Visuelle Analogskala)

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Die VAS des EQ-5D ist eine visuelle Analogskala von 0 bis 100, auf der die erwachsenen Studienteilnehmenden ihren Gesundheitszustand einschätzen. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand. Der EQ-5D-VAS wurde an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus, zum Behandlungsende sowie alle 3 Monate ab Monat 9 nach Behandlungsbeginn, erhoben. Nach 24 Monaten oder Krankheitsprogression erfolgte die Erhebung alle 6 Monate bis zum Tod oder Studienende.

Obwohl der Endpunkt in der Nachbeobachtung für das Gesamtüberleben auch alle 6 Monate erhoben wurde, liegen für den Datenschnitt vom 5. November 2020 keine Auswertungen vor.

Es werden daher die Daten des ersten Datenschnittes vom 15. August 2018 betrachtet. Es werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zur mittleren Änderung (MMRM-Analysen) von Behandlungsbeginn bis zum EoT herangezogen. Eine Auswertung der mittleren Änderung von Behandlungsbeginn bis zur Nachbeobachtung an Monat 9, bei der die Rücklaufquote noch bei > 70 % liegt, lag nicht vor.

Es zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenz zum EoT kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Die Symptomatik wurde in der Studie ECHELON-2 mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Der EORTC QLQ-C30 wurde an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus, zum Behandlungsende sowie zu Monat 9, 12, 15, 18, 21, 24 und 30 nach Behandlungsbeginn oder einer Krankheitsprogression, erhoben. Für die Nutzenbewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten MMRM-Analysen von Behandlungsbeginn bis zum EoT herangezogen. Höhere Werte auf den Symptomskalen bedeuten eine schwerere Symptomatik.

Es zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenz zu EoT ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Brentuximab Vedotin für die Skalen Schmerz, Übelkeit und Erbrechen sowie Diarrhö. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz der Ergebnisse wird die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges'g herangezogen. Hierbei liegt das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass die beobachteten Effekte klinisch relevant sind.

Neurologische Symptomatik (FACT/GOG-Ntx)

Als weitere patientenberichteter Fragebogen wurde in der Studie ECHELON-2 die FACT/GOG-Ntx-Subskala verwendet, mit der Chemotherapie-induzierte neurologische Symptome abgebildet werden. Die Skala des FACT/GOG-Ntx umfasst Werte von 0 bis 44. Höhere Werte korrespondieren mit einer niedrigeren Neurotoxizität.

Für die Nutzenbewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten MMRM-Analysen von Behandlungsbeginn bis zum EoT herangezogen. Es zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenz zu EoT kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Fazit zur Morbidität

In der Gesamtbetrachtung der für die vorliegende Bewertung herangezogenen Endpunkte zur Morbidität zeigt sich für den Endpunkt EFS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP. Für den Endpunkt CR bei Patienten mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Zudem zeigen sich weder für den Gesundheitszustand noch für die Endpunkte der Symptomatik sowie der neurologischen Symptomatik statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt lässt sich somit ein Vorteil für Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP gegenüber CHOP feststellen.

Lebensqualität

Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ECHELON-2 mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Höhere Werte auf den Funktionsskalen bedeuten eine bessere Funktion bzw. Lebensqualität.

Für die Nutzenbewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten MMRM-Analysen von Behandlungsbeginn bis zum EoT herangezogen. Es zeigt sich auf Basis der Mittelwertdifferenz zu EoT kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmern traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbrüche aufgrund von UE, UE von besonderem Interesse

Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE sowie für die UE von besonderem Interesse liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Fazit zu Nebenwirkungen

In der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen liegen keine Vor- oder Nachteile von Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP gegenüber CHOP vor.

Gesamtbewertung

Für die erneute Bewertung des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) zur Behandlung Erwachsener mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) liegen die Ergebnisse der ECHELON-2 Studie zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. In der Studie wird der Brentuximab Vedotin + CHP mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP) verglichen. Für die Bewertung sind die Ergebnisse der zulassungskonformen Subpopulation der Erwachsenen mit diagnostiziertem sALCL relevant.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS) ein relevanter Vorteil für Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP gegenüber CHOP. Bei der Interpretation des Effektes ergeben sich Unsicherheiten. Vor dem Hintergrund der Größe des Effektes wird das Ergebnis dennoch für die vorliegende Bewertung herangezogen. Für den Endpunkt vollständige Remission (CR) bei Patienten mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Zudem zeigen sich weder für den Gesundheitszustand noch für

die Endpunkte der Symptomatik sowie der neurologischen Symptomatik statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Weiterhin liegen für die vorliegende Bewertung Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Somit kann für die gesundheitsbezogene Lebensqualität weder ein Vor- noch Nachteil für Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP gegenüber CHOP festgestellt werden.

Bezüglich der Nebenwirkungen liegen ebenfalls keine Vor- oder Nachteile von Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP gegenüber CHOP vor.

In der Gesamtschau der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten zeigt sich ein relevanter Vorteil bei der Morbidität, der jedoch mit Unsicherheiten behaftet ist.

Im Ergebnis stellt der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP gegenüber CHOP bei der Behandlung Erwachsener mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) fest.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung beruht auf Ergebnissen der doppelblinden, randomisiert-kontrollierten Phase III-Studie ECHELON-2, in der Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison (CHOP) verglichen wird.

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Eine wesentliche Unsicherheit der Studie ECHELON-2 besteht darin, dass das im Kontrollarm eingesetzte CHOP-Regime für den größeren Teil der von der Studie umfassten Patientenpopulation nicht dem derzeit als allgemein anerkannt angesehenen Behandlungsstandard in Deutschland entspricht. Dies führt auch zu einer Unsicherheit bei der Interpretation des Effektes im Endpunkt EFS.

Des Weiteren ergeben sich aufgrund der Beurteilung der Rezidive durch das lokale Prüfpersonal Unsicherheiten bezüglich der Erhebungsqualität der Rezidive nach der primären Analyse.

Insgesamt weist die vorliegende Datengrundlage Unsicherheiten auf, die zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung führt. Daher wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffs Brentuximab Vedotin aufgrund des Ablaufs der Befristung des Beschlusses vom 3. Dezember 2020. Adcetris wurde als Orphan Drug zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Brentuximab Vedotin ist in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) indiziert bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)“.

Für die Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der doppel-blinden, randomisierten Phase III-Studie ECHOLON-2 vor, in der Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP mit CHOP verglichen wird. Für die Bewertung sind die Ergebnisse der zulassungskonformen Subpopulation der Erwachsenen mit sALCL relevant.

Für das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben ein relevanter Vorteil für Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP gegenüber CHOP. Für die anderen patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Lebensqualität und die Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Unsicherheiten verbleiben bei der Interpretation der Ergebnisse aufgrund des gewählten Studienkomparators, der für den größeren Teil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht die deutsche Versorgungsrealität widerspiegelt sowie durch die unklare Erhebungsqualität einzelner Endpunkte.

Im Ergebnis stellt der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen fest.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

Die Angaben im Dossier sind trotz kleinerer methodischer Mängel in der Größenordnung plausibel.

2.3 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: 20. September 2021):

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

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2021).

Die Anwendung von Brentuximab Vedotin in Kombination von Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison ist auf 6 bis 8 21-Tage-Zyklen begrenzt.

Es wurden die in der Fachinformation zu Brentuximab Vedotin und der Zulassungsstudie ECHELON-2 empfohlenen Dosierungen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brentuximab Vedotin	1 x je 21-Tage-Zyklus	6 - 8	1	6 - 8
Cyclophosphamid	1 x je 21-Tage-Zyklus	6 - 8	1	6 - 8
Doxorubicin	1 x je 21-Tage-Zyklus	6 - 8	1	6 - 8
Prednison	an Tag 1 - 5 eines 21-Tage-Zyklus	6 - 8	5	30 - 40

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)³.

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brentuximab Vedotin	1,8 mg/kg KG = 138,6 mg	138,6 mg	3 x 50 mg	6 – 8	18 x 50 mg - 24 x 50 mg
Cyclophosphamid	750 mg/m ² = 1 425 mg	1 425 mg	1 x 1 000 mg + 1 x 500 mg	6 – 8	6 x 1 000 mg + 6 x 500 mg - 8 x 1000 mg + 8 x 500 mg
Doxorubicin	50 mg/m ²	95 mg	2 x 50 mg	6 – 8	12 x 50 mg - 16 x 50 mg
Prednison	100 mg	100 mg	2 x 50 mg	30 – 40	60 x 50 mg - 80 x 50 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsg röße	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brentuximab Vedotin 50 mg	1 x PIK	3 429,04 €	1,77 €	192,56 €	3 234,71 €
Cyclophosphamid 500 mg	1 x PIJ	22,86 €	1,77 €	1,50 €	19,59 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 x PIJ	81,98 €	1,77 €	8,98 €	71,23 €
Cyclophosphamid 1000 mg	1 x PIJ	29,82 €	1,77 €	1,04 €	27,01 €
Cyclophosphamid 1000 mg	6 x PIJ	123,70 €	1,77 €	6,24 €	115,69 €
Doxorubicin 50 mg ⁴	1 x INF	150,99 €	1,77 €	11,07 €	138,15 €
Prednison 50 mg ⁴	50 x TAB	67,78 €	1,77 €	4,49 €	61,52 €
Prednison 50 mg ⁴	10 x TAB	22,92 €	1,77 €	0,94 €	20,21 €
INF = Infusionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2021

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 Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der

⁴ Festbetrag

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.

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^{5,6}	Kosten pro Leistung	Behandlungstage/Jahr	Kosten pro Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brentuximab Vedotin + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison					
Primärprophylaxe mit G-CSF					
Pegfilgrastim 1x ILO, 6 mg	870,16 €	820,82 € (1,77 €; 47,57 €)	820,82 €	6 - 8	4 924,92 € - 6 566,56 €
ILO = Injektionslösung					

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden 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, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V

3. Bürokratiekostenermittlung

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 1. Juli 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 5 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Oktober 2021 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 22. Oktober 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 8. November 2021 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 26. November 2021 vorgelegt.

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 7. Dezember 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Dezember 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. September 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	3. November 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. November 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. November 2021 1. Dezember 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Dezember 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Dezember 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Brentuximab Vedotin (Neubewertung nach Fristablauf: Systemisches anaplastisches
großzelliges Lymphom; Erstlinie; Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und
Prednison)**

Vom 16. Dezember 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Dezember 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. November 2021 (BAnz AT 19.01.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Brentuximab Vedotin in der Fassung des Beschlusses vom 3. Dezember 2020 (BAnz AT 04.02.2021 B3) werden aufgehoben.
2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin gemäß dem Beschluss vom 5. September 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Brentuximab Vedotin

Beschluss vom: 16. Dezember 2021
In Kraft getreten am: 16. Dezember 2021
BAnz AT 02.02.2022 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Mai 2020):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Dezember 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

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

Erwachsene mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP):

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↑	Vorteil beim Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede

Erläuterungen:

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

Studie ECHELON-2:

- Brentuximab Vedotin (A) + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison (CHP) versus Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison (CHOP)
- doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign (1:1)
- Relevante Teilpopulation: Patienten mit sALCL
- Datenschnitte: 05.11.2020; 15.08.2018

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Oktober 2021) und dem Amendment des G-BA (veröffentlicht am 16. Dezember 2021), sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Brentuximab Vedotin (A) + CHP		CHOP		A+CHP vs. CHOP
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 05.11.2020)					
stratifizierte Analyse	162	n. e. [n. e.; n. e.] 39 (24)	154	n. e. [n. e.; n. e.] 49 (32)	0,66 [0,43; 1,01] 0,053 ^b

Morbidität

Endpunkt	Brentuximab Vedotin (A)+ CHP		CHOP		A+CHP vs. CHOP
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)^c (ergänzend dargestellt; Datenschnitt vom 05.11.2020)					
	162	n. e. [55,66; -] 53 (33)	154	54,18 [13,44; -] 77 (50)	0,55 [0,39; 0,79] 0,0009 ^b
Ereignisfreies Überleben (Datenschnitt vom 05.11.2020)					
	162	55,7 [26,2; n. e.] 74 (46)	154	9,0 [5,5; 32,0] 92 (60)	0,63 [0,46; 0,86] 0,0034 ^b + 46,7 Monate

(Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

Endpunkt	Brentuximab Vedotin (A)+ CHP	CHOP	A+CHP vs. CHOP
----------	------------------------------	------	----------------

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen (Datenschnitt vom 15.08.2018)

Endpunkt	Brentuximab Vedotin (A)+ CHP		CHOP		A+CHP vs. CHOP
	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^k
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	160 ^l	159 (99)	154 ^l	150 (97)	-

Endpunkt	Brentuximab Vedotin (A)+ CHP		CHOP		A+CHP vs. CHOP
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^k
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	160 ^l	52 (33)	154 ^l	57 (37)	0,87 [0,65; 1,15] 0,3206
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	160 ^l	94 (59)	154 ^l	98 (64)	0,93 [0,78; 1,10] 0,3832
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte					
	160 ^l	6 (4)	154 ^l	14 (9)	0,40 [0,15; 1,05] 0,0500
UE von besonderem Interesse					
UE des SMQ Periphere Neuropathie					
Jeglicher Schweregrad	160 ^l	87 (54)	154 ^l	88 (57)	0,95 [0,78; 1,16] 0,6352
Grad ≤ 2	160 ^l	82 (52)	154 ^l	80 (52)	0,99 [0,80; 1,23] 0,9213
Grad ≥ 3	160 ^l	5 (3)	154 ^l	8 (5)	0,59 [0,19; 1,83] 0,3530
SUE	160 ^l	1 (< 1)	154 ^l	3 (2)	0,30 [0,03; 3,49] 0,3037
<p>a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>b Hazard Ratio und 95%-KI basierend auf Cox-Regressionsmodell. P-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test mit den Faktoren ALK+ (ja/nein) und dem IPI-Wert (0-1/2-3/4-5)</p> <p>c Daten aus dem Dossier zu Brentuximab Vedotin Modul 4F (vom 21.06.2021)</p> <p>d Patientinnen und Patienten mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn</p> <p>e Basiert auf MMRM-Analysen</p> <p>f Skala: 0–100. Höhere Werte der Skalen bedeuten einen besseren Gesundheitszustand.</p> <p>g Anzahl Patientinnen und Patienten in Auswertung</p> <p>h Skala: 0–100. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomitems bedeuten schwerere Symptomatik.</p> <p>i Skala: 0–44. Höhere Werte bedeuten geringere Beschwerden.</p> <p>j Skala: 0–100. Höhere Werte der Skalen bedeuten eine bessere Lebensqualität.</p> <p>k p-Wert basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test stratifiziert nach ALK+ (ja/nein) und IPI-Wert (0-1/2-3/4-5)</p> <p>l Zulassungskonforme Sicherheitspopulation</p>					
<p>Verwendete Abkürzungen:</p> <p>AD = Absolute Differenz; A + CHP = Brentuximab Vedotin + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison; CHOP = Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison; CR = Vollständige Remission; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC-QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EoT = Behandlungsende; EQ-5D-VAS = Visuelle Analogskala des EuroQoL-5-Dimensions-Fragebogen; FACT/GOG-Ntx = Functional Assessment of Cancer Therapy / Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Kleinste-Quadrat-Mittelwert; MW = Mittelwert; MWD =</p>					

Mittelwertdifferenz; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PFS = Progressionsfreies Überleben; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; vs. = versus

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

Erwachsene mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)

ca. 125 – 127 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Adcetris (Wirkstoff: Brentuximab Vedotin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. September 2021):

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

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Für Erwachsene mit ALK-positivem sALCL mit IPI-Status < 2 liegen keine Daten vor, da diese Patientinnen und Patienten nicht in der Studie ECHOLON-2 eingeschlossen wurden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Brentuximab Vedotin	58 224,78 € - 77 633,04 €
Cyclophosphamid	186,92 € - 280,12 €
Doxorubicin	1 657,80 € - 2 210,40 €
Prednison	81,73 € - 122,15 €
Gesamt:	60 151,23 € - 80 245,71 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	4 924,92 € - 6 566,56 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Brentuximab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	81 €	1	6 – 8	486 € - 648 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen Lösung	71 €	1	6 – 8	426 € - 568 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen Lösung	71 €	1	6 – 8	426 € - 568 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Dezember 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Brentuximab Vedotin
(Neubewertung nach Fristablauf: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom;
Erstlinie; Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison)

Vom 16. Dezember 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Dezember 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. November 2021 (BAnz AT 19.01.2022 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Brentuximab Vedotin in der Fassung des Beschlusses vom 3. Dezember 2020 (BAnz AT 04.02.2021 B3) werden aufgehoben.
2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin gemäß dem Beschluss vom 5. September 2019 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Brentuximab Vedotin

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Mai 2020):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Dezember 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

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

Erwachsene mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)



Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP):

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↑	Vorteil beim Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede

Erläuterungen:

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

Studie ECHOLON-2:

- Brentuximab Vedotin (A) + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison (CHP) versus Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison (CHOP)
- doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign (1:1)
- Relevante Teilpopulation: Patienten mit sALCL
- Datenschnitte: 5. November 2020; 15. August 2018

Mortalität

Endpunkt	Brentuximab Vedotin (A) + CHP		CHOP		A+CHP vs. CHOP
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a

Gesamtüberleben (Datenschnitt vom 5. November 2020)

stratifizierte Analyse	162	n. e. [n. e.; n. e.] 39 (24)	154	n. e. [n. e.; n. e.] 49 (32)	0,66 [0,43; 1,01] 0,053 ^b
------------------------	-----	------------------------------------	-----	------------------------------------	--

Morbidität

Endpunkt	Brentuximab Vedotin (A) + CHP		CHOP		A+CHP vs. CHOP
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a

Progressionsfreies Überleben (PFS)^c (ergänzend dargestellt; Datenschnitt vom 5. November 2020)

	162	n. e. [55,66; -] 53 (33)	154	54,18 [13,44; -] 77 (50)	0,55 [0,39; 0,79] 0,0009 ^b
--	-----	--------------------------------	-----	--------------------------------	---

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Oktober 2021) und dem Amendment des G-BA (veröffentlicht am 16. Dezember 2021), sofern nicht anders indiziert.



Endpunkt	Brentuximab Vedotin (A) + CHP		CHOP		A+CHP vs. CHOP
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Ereignisfreies Überleben (Datenschnitt vom 5. November 2020)					
	162	55,7 [26,2; n. e.] 74 (46)	154	9,0 [5,5; 32,0] 92 (60)	0,63 [0,46; 0,86] 0,0034 ^p + 46,7 Monate
Endpunkt	Brentuximab Vedotin (A) + CHP		CHOP		A+CHP vs. CHOP
	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
Vollständige Remission (CR) (ergänzend dargestellt; Datenschnitt vom 15. August 2018)					
	162	115 (71)	154	82 (53)	1,36 [1,14; 1,61] 0,0004
Vollständige Remission bei Patientinnen und Patienten mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn (Datenschnitt vom 15. August 2018)					
	44 ^d	31 (70)	54 ^d	29 (54)	1,29 [0,94; 1,76] 0,1202
Endpunkt	N	LS-MW [SE]	N	LS-MW [SE]	MWD ^e [95%-KI] p-Wert
EQ-5D VAS (Veränderung zu EoT im Vergleich zum Behandlungsbeginn; Datenschnitt vom 15. August 2018) ^f					
	149 ^g	8,5 [15,2]	145 ^g	9,0 [15,3]	-0,46 [-3,95; 3,03] 0,7942
Endpunkt	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MWD ^e [95%-KI] p-Wert
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen (Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT; Datenschnitt vom 15. August 2018) ^h					
Fatigue	153 ^g	-7,9 (18,26)	146 ^g	-10,0 (18,40)	2,13 [-2,03; 6,29] 0,3153
Schmerz	153 ^g	-17,8 (18,28)	146 ^g	-22,0 (18,44)	4,21 [0,04; 8,37] 0,0480 Hedges' g: 0,23 [0,00; 0,46]
Übelkeit und Erbrechen	153 ^g	-0,2 (8,88)	146 ^g	-3,0 (8,96)	2,77 [0,74; 4,79] 0,0076 Hedges' g: 0,31 [0,08; 0,54]



Endpunkt	Brentuximab Vedotin (A) + CHP		CHOP		A+CHP vs. CHOP
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MWD ^g [95 %-KI] p-Wert
Dyspnoe	151 ^g	-3,0 (16,73)	146 ^g	-4,1 (16,91)	1,11 [-2,72; 4,94] 0,5702
Appetitverlust	153 ^g	-9,0 (19,06)	146 ^g	-12,0 (19,23)	3,03 [-1,33; 7,38] 0,1729
Schlaflosigkeit	152 ^g	-17,4 (21,83)	146 ^g	-16,6 (22,04)	-0,84 [-5,83; 4,16] 0,7425
Obstipation	153 ^g	-6,7 (16,14)	144 ^g	-8,6 (16,26)	1,91 [-1,78; 5,61] 0,3101
Diarrhö	153 ^g	1,1 (12,64)	145 ^g	-2,5 (12,73)	3,64 [0,75; 6,53] 0,0134 Hedges' g: 0,29 [0,06; 0,51]
Endpunkt	N	LS-MW [SE]	N	LS-MW [SE]	MWD ^g [95%-KI] p-Wert
FACT/GOG-Ntx (Veränderung zu EoT im Vergleich zum Behandlungsbeginn; Datenschnitt vom 15. August 2018) ^j					
	152 ^g	-2,1 [4,7]	146 ^g	-0,9 [4,7]	-0,89 [-1,96; 0,18] 0,1021

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Brentuximab Vedotin (A) + CHP		CHOP		A+CHP vs. CHOP
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MWD ^g [95 %-KI] p-Wert
EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen (Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT; Datenschnitt vom 15. August 2018) ^j					
allgemeiner Gesundheitsstatus/Lebensqualität	153 ^g	10,6 (16,03)	144 ^g	11,6 (16,15)	-0,94 [-4,61; 2,72] 0,6143
physische Funktion	152 ^g	4,9 (15,96)	146 ^g	4,1 (16,07)	0,79 [-2,86; 4,43] 0,6719
Rollenfunktion	152 ^g	6,9 (21,54)	145 ^g	10,6 (21,72)	-3,66 [-8,59; 1,27] 0,1454
emotionale Funktion	153 ^g	9,7 (14,24)	145 ^g	11,1 (14,37)	-1,44 [-4,70; 1,82] 0,3871
kognitive Funktion	153 ^g	2,3 (14,37)	145 ^g	4,3 (14,49)	-2,06 [-5,34; 1,23] 0,2196



Endpunkt	Brentuximab Vedotin (A) + CHP		CHOP		A+CHP vs. CHOP
	N	MW (SD)	N	MW (SD)	MWD ^a [95%-KI] p-Wert
soziale Funktion	153 ^g	5,9 (20,82)	145 ^g	9,6 (20,98)	-3,71 [-8,47; 1,04] 0,1260
Nebenwirkungen (Datenschnitt vom 15. August 2018)					
Endpunkt	Brentuximab Vedotin (A) + CHP		CHOP		A+CHP vs. CHOP
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^k
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	160 ^l	159 (99)	154 ^l	150 (97)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	160 ^l	52 (33)	154 ^l	57 (37)	0,87 [0,65; 1,15] 0,3206
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	160 ^l	94 (59)	154 ^l	98 (64)	0,93 [0,78; 1,10] 0,3832
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte					
	160 ^l	6 (4)	154 ^l	14 (9)	0,40 [0,15; 1,05] 0,0500
UE von besonderem Interesse					
UE des SMQ Periphere Neuropathie					
Jeglicher Schweregrad	160 ^l	87 (54)	154 ^l	88 (57)	0,95 [0,78; 1,16] 0,6352
Grad ≤ 2	160 ^l	82 (52)	154 ^l	80 (52)	0,99 [0,80; 1,23] 0,9213
Grad ≥ 3	160 ^l	5 (3)	154 ^l	8 (5)	0,59 [0,19; 1,83] 0,3530
SUE	160 ^l	1 (< 1)	154 ^l	3 (2)	0,30 [0,03; 3,49] 0,3037

- a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
b Hazard Ratio und 95 %-KI basierend auf Cox-Regressionsmodell. P-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test mit den Faktoren ALK+ (ja/nein) und dem IPI-Wert (0-1/2-3/4-5)
c Daten aus dem Dossier zu Brentuximab Vedotin Modul 4F (vom 21. Juni 2021)
d Patientinnen und Patienten mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn
e Basiert auf MMRM-Analysen
f Skala: 0 bis 100. Höhere Werte der Skalen bedeuten einen besseren Gesundheitszustand.
g Anzahl Patientinnen und Patienten in Auswertung
h Skala: 0 bis 100. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomitems bedeuten schwerere Symptomatik.
i Skala: 0 bis 44. Höhere Werte bedeuten geringere Beschwerden.
j Skala: 0 bis 100. Höhere Werte der Skalen bedeuten eine bessere Lebensqualität.
k p-Wert basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test stratifiziert nach ALK+ (ja/nein) und IPI-Wert (0-1/2-3/4-5)
l Zulassungskonforme Sicherheitspopulation



Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; A + CHP = Brentuximab Vedotin + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison; CHOP = Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison; CR = Vollständige Remission; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC-QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EoT = Behandlungsende; EQ-5D-VAS = Visuelle Analogskala des EuroQoL-5-Dimensions-Fragebogen; FACT/GOG-Ntx = Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Kleinste-Quadrate-Mittelwert; MW = Mittelwert; MWD = Mittelwertdifferenz; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PFS = Progressionsfreies Überleben; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; vs. = versus

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

Erwachsene mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)

ca. 125 bis 127 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Adcetris (Wirkstoff: Brentuximab Vedotin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. September 2021):

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

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Brentuximab Vedotin	58 224,78 € – 77 633,04 €
Cyclophosphamid	186,92 € – 280,12 €
Doxorubicin	1 657,80 € – 2 210,40 €
Prednison	81,73 € – 122,15 €
Gesamt:	60 151,23 € – 80 245,71 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	4 924,92 € – 6 566,56 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Dezember 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Brentuximab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	81 €	1	6 – 8	486 € – 648 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen Lösung	71 €	1	6 – 8	426 € – 568 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen Lösung	71 €	1	6 – 8	426 € – 568 €



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Dezember 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Brentuximab Vedotin zur Behandlung des bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphoms 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 1. Juli 2021 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 1. Oktober 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 3. Dezember 2021 ein Amendment zur Dossierbewertung 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:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

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

2.2.2 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 Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 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 (Neubewertung nach Fristablauf: Systemisches anapla



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (Neubewertung nach Fristablauf: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; Erstlinie; Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.10.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.10.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-07-01-D-709)

Modul 1

(pdf 457,73 kB)

Modul 2

(pdf 335,58 kB)

Modul 3

(pdf 1,01 MB)

Modul 4

(pdf 5,25 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/709/>

01.10.2021 - Seite 1 von 4

Modul 4F – Anhang 4-G

(pdf 2,08 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.10.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(pdf 2,54 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(pdf 350,34 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.10.2021
 - Mündliche Anhörung: 08.11.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.11.2021 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(doc 57,50 kB)

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 **22.10.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Brentuximab Vedotin - 2021-07-01-D-709*). 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. 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 08.11.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.11.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Dezember 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.12.2012 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.08.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.01.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.03.2019 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.06.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. November 2021 um 16:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

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**

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Takeda GmbH	21.10.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.10.2021
DGHO	23.10.2021

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						
Ackermann, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Petschulies, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Müller-Löbnitz, Hr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Hahn, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
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 der Takeda GmbH

Datum	21.10.2021
Stellungnahme zu	Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®), Anwendungsgebiet: sALCL, Erstlinie; erneute Bewertung nach Fristablauf
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 01. Oktober 2021 (Vorgangsnummer 2021-07-01-D-709) sowie auf die Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen durch das IQWiG vom 29. September 2021 (IQWiG-Berichte Nr. 1211). Die Nutzenbewertung erfolgte aufgrund der Befristung der Erstbewertung zum Zusatznutzen von Brentuximab Vedotin für die Indikation „Adcetris wird in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) angewendet“.</p> <p>Die Erstbewertung des G-BA ergab, dass für Brentuximab Vedotin plus CHP bei Patienten mit bislang unbehandeltem sALCL ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vorliegt (1). Die Einstufung beruhte auf statistisch signifikanten Vorteilen in den Endpunkten Gesamtüberleben und Ereignisfreies Überleben (EFS) (2). Der Beschluss wurde bis zum 01.07.2021 befristet, da zum Zeitpunkt des Erstbeschlusses die finale Analyse der Studie ECHELON-2 zum Gesamtüberleben noch nicht vorlag. Das Dossier für die erneute Bewertung wurde von der Takeda GmbH (nachfolgend Takeda genannt) zum 01.07.2021 fristgerecht eingereicht.</p> <p>Auf Grundlage dieses Dossiers bestätigte der G-BA den Vorteil von Brentuximab Vedotin plus CHP für den Endpunkt EFS, sah für den Endpunkt Gesamtüberleben jedoch keinen bewertungsrelevanten Vorteil mehr. Bei weiteren, in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkten der Kategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen zeigten sich wie schon in der Erstbewertung keine</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>statistisch signifikanten Unterschiede. Nicht berücksichtigt wurde jedoch, trotz bestätigter Patientenrelevanz, der signifikant erhöhte Anteil der Patienten mit nachhaltiger Komplettremission (nCR). Weitere Morbiditäts-Endpunkte (progressionsfreies Überleben (PFS), Komplettremission (CR)), die ebenfalls deutliche Vorteile der untersuchten Intervention Brentuximab Vedotin plus CHP zeigten, schloss der G-BA wegen aus seiner Sicht nicht gegebener Patientenrelevanz nicht in die Bewertung ein oder stellte sie lediglich ergänzend dar.</p>	
<p>Takeda geht in dieser Stellungnahme auf folgende spezifische Aspekte ein:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS): Verzerrungspotential2. Endpunkt Gesamtüberleben: Adjustierte vs. stratifizierte Analyse, Anhebungsregel3. Endpunkt Komplettremission (CR) bei Patienten mit B-Symptomen: Anhebungsregel4. Endpunkt Nachhaltige Komplettremission (nCR): Bedeutung der Analyse für die Ableitung des Zusatznutzens5. Folgetherapien bis zum finalen Datenschnitt für die sALCL-Population6. Anzahl der Zyklen/Exposition in den beiden Behandlungsarmen für alle Teilkomponenten7. Anzahl der Dosisanpassungen und Therapieabbrüche (mit Begründung) für die sALCL-Subgruppe	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
8. Weitere Anmerkungen	
<p>Fazit</p> <p>Durch die zusätzlich gelieferten Daten werden alle vorgetragenen Kritikpunkte, einschließlich der Anmerkungen zur Aussagesicherheit, adressiert und ausgeräumt. Die neuen Analysen zeigen weiterhin einen Vorteil beim Gesamtüberleben. Nach Anwendung der Anhebungsregel, für deren Anwendung alle geforderten Voraussetzungen vorliegen, liegt ein statistisch signifikanter Unterschied beim Gesamtüberleben zugunsten von Brentuximab Vedotin plus CHP vor.</p> <p>Brentuximab Vedotin plus CHP verbessert darüber hinaus die Heilungschancen von Patienten mit sALCL deutlich. Die Ergebnisse zu den Endpunkten EFS und nachhaltige Komplettremission (nCR) belegen im Zusammenspiel den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen dieser Behandlungsoption für Patienten mit sALCL. Nach Auffassung von Takeda liegt in der Gesamtschau aller Ergebnisse ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Brentuximab Vedotin plus CHP gegenüber CHOP vor.</p>	Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten

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)
<p>Seite 34, Zeile 29</p> <p>Seite 35, Zeile 27</p> <p>Seite 35, Zeile 34</p>	<p>1. Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS): Verzerrungspotential</p> <p>G-BA-Argumentation</p> <p><i>Analog zu dem Endpunkt Rezidivfreies Überleben ist auch beim EFS die Wertung des Zeitpunktes „Behandlungsende“ nicht eindeutig operationalisiert, da die Beurteilung des Tumors zu zwei Zeitpunkten (Tag 15–21 letzter Therapiezyklus oder 30–37 Tage nach letzter Dosis) mit geringer zeitlicher Diskrepanz erfolgen konnte.</i></p> <p><i>Abhängig von der Anzahl der erhaltenen Therapiezyklen kann jedoch die Zeit bis zum Nicht-Erreichen einer CR bei EoT unterschiedlich lange ausfallen. Personen mit PR oder SD und der maximalen Anzahl an Behandlungszyklen gehen somit automatisch mit einer höheren ereignisfreien Zeit ein als Personen mit weniger Therapiezyklen. Die Anzahl der verabreichten Therapiezyklen je Behandlungsarm sollte demnach vergleichbar sein.</i></p> <p><i>In Bezug auf die Nachbeobachtung der Einzelkomponente „Rezidive“ besteht eine vergleichbare Problematik zum Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“, wonach eine vollständige und</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>Seite 32, Zeile 10</p> <p>Seite 88, Zeile 5</p>	<p><i>konsistente Erfassung des Lymphomstatus nach dem primär geplanten Datenschnitt vom 15. August 2018 fraglich erscheint.</i></p> <p><i>Es ist fraglich, wie konsistent, umfangreich und vollständig die Erfassung und Bewertung von Rezidiven nach dem ersten Datenschnitt noch erfolgte, vor dem Hintergrund, dass die Lymphom-Bewertung nach der primären Analyse nach den Maßgaben der lokalen Studienzentren durchgeführt wurde.</i></p> <p><i>Aufgrund der Post-hoc-Definition des Endpunktes und den möglichen Verzerrungen durch die konsolidierenden Folgetherapien (siehe auch Endpunkt Mortalität) wird bereits für den 1. Datenschnitt vom 15.08.2018 von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen. Mit der unklaren Erhebungsqualität des Ansprechens nach der primären Analyse liegt für den finalen Datenschnitt ein weiterer Grund vor, der die Ergebnisse verzerren könnte. Die Aussagesicherheit ist damit erheblich eingeschränkt.</i></p> <p>Anmerkung: Entgegen der Ausführungen in der Nutzenbewertung ist die Aussagesicherheit des Endpunkts EFS nach Ansicht von Takeda nicht erheblich eingeschränkt. Der kombinierte Endpunkt EFS setzt sich weit überwiegend aus vordefinierten bzw.</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>präspezifizierten Endpunktkomponenten (z.B. Tod, Progression, Rezidiv) zusammen, die prospektiv als Bestandteil anderer Endpunkte erhoben wurden. Eine ergebnisgesteuerte Auswahl liegt nicht vor. Vielmehr erfolgte die Operationalisierung des Endpunkts entsprechend den Diskussionen des G-BA in Bezug auf die Patientenrelevanz und die Möglichkeit bei einem kurativen Therapieansatz das Scheitern des Heilungsversuchs abzubilden. Aus vergangener Kommunikation mit dem G-BA zu diesem Endpunkt schließt Takeda, dass allein mit der vorliegend gewählten Operationalisierung eine Berücksichtigung des Endpunkts im Rahmen der Nutzenbewertung möglich ist. Eine ergebnisgesteuerte Operationalisierung ist somit nicht plausibel.</p> <p>Zeitpunkt des Behandlungsendes</p> <p>Der G-BA kritisiert ferner, dass der Zeitpunkt des Behandlungsendes nicht eindeutig operationalisiert ist, da die Beurteilung des Tumors zu zwei Zeitpunkten (Tag 15–21 des letzten Therapiezyklus oder 30–37 Tage nach letzter Dosis) mit geringer zeitlicher Diskrepanz erfolgen konnte. Dies hatte den Hintergrund, dass den Studienpatienten die teilweise belastenden Untersuchungen im Rahmen des „End-of-treatment“-Assessments erspart werden sollten, wenn die Untersuchungen im Rahmen des letzten Behandlungszyklus nur kurz zurücklagen. Die Verteilung</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 Patienten auf die beiden Behandlungsgruppen, deren Tumorbeurteilung zum Behandlungsende an Tag 15–21 des letzten Therapiezyklus (inklusive der Zahl der verabreichten Zyklen) und an Tag 30–37 Tage nach der letzten Dosis erfolgte (End of treatment, EoT), wird in Tabelle 1 präsentiert.</p> <p><i>Tabelle 1: Zeitpunkt der Tumorbeurteilung bei Behandlungsende</i></p> <table border="1" data-bbox="309 756 1167 1182"> <thead> <tr> <th></th> <th>Brentuximab Vedotin plus CHP N=162</th> <th>CHOP N=154</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Vor Zyklus 6, n (%)</td> <td>7 (4)</td> <td>10 (6)</td> </tr> <tr> <td>Zyklus 6, n (%)</td> <td>64 (40)</td> <td>48 (31)</td> </tr> <tr> <td>Zyklus 7, n (%)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>Zyklus 8, n (%)</td> <td>15 (9)</td> <td>20 (13)</td> </tr> <tr> <td>EoT-Visite</td> <td>69 (43)</td> <td>61 (40)</td> </tr> <tr> <td>Keine Angaben</td> <td>7 (4)</td> <td>15 (10)</td> </tr> </tbody> </table> <p>CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; EoT: End of treatment (Behandlungsende) Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (3)</p> <p>Wie Tabelle 1 zeigt, sind die Zeitpunkte der Tumorbeurteilung in</p>		Brentuximab Vedotin plus CHP N=162	CHOP N=154	Vor Zyklus 6, n (%)	7 (4)	10 (6)	Zyklus 6, n (%)	64 (40)	48 (31)	Zyklus 7, n (%)	0 (0)	0 (0)	Zyklus 8, n (%)	15 (9)	20 (13)	EoT-Visite	69 (43)	61 (40)	Keine Angaben	7 (4)	15 (10)	
	Brentuximab Vedotin plus CHP N=162	CHOP N=154																					
Vor Zyklus 6, n (%)	7 (4)	10 (6)																					
Zyklus 6, n (%)	64 (40)	48 (31)																					
Zyklus 7, n (%)	0 (0)	0 (0)																					
Zyklus 8, n (%)	15 (9)	20 (13)																					
EoT-Visite	69 (43)	61 (40)																					
Keine Angaben	7 (4)	15 (10)																					

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>den beiden Behandlungsgruppen weitgehend vergleichbar. Ein relevanter Einfluss auf die Ergebnisse zum Endpunkt EFS und ein dadurch erhöhtes Verzerrungspotential kann deshalb ausgeschlossen werden.</p> <p>Diese Überlegungen zum Behandlungsende betreffen den Endpunkt Rezidivfreies Überleben (RFS) in vergleichbarer Weise. Auch für diesen Endpunkt kann diesbezüglich ein erhöhtes Verzerrungspotenzial ausgeschlossen werden.</p> <p>Zeit bis zum Nicht-Erreichen einer CR zu EoT</p> <p>Weiterhin merkt der G-BA an, dass abhängig von der Anzahl der erhaltenen Therapiezyklen die Zeit bis zum Nicht-Erreichen einer CR bei EoT unterschiedlich lange ausfallen kann. Eine eventuell unterschiedliche Anzahl verabreichter Behandlungszyklen bei den Patienten, die die EFS-Endpunktkomponente „keine CR zu EoT“ erreichten, liegt jedoch nicht vor. Eine darin begründete Erhöhung des Verzerrungspotentials für diesen Endpunkt zugunsten der Intervention kann ausgeschlossen werden (siehe Tabelle 2).</p> <p><i>Tabelle 2: Verabreichte Behandlungszyklen bei Pat. ohne CR zu EoT</i></p> <table border="1" data-bbox="309 1267 1169 1374"> <tr> <td data-bbox="309 1267 600 1374">Verabreichte Behandlungszyklen</td> <td data-bbox="600 1267 884 1374">Brentuximab Vedotin plus CHP N=31</td> <td data-bbox="884 1267 1169 1374">CHOP N=32</td> </tr> </table>	Verabreichte Behandlungszyklen	Brentuximab Vedotin plus CHP N=31	CHOP N=32	
Verabreichte Behandlungszyklen	Brentuximab Vedotin plus CHP N=31	CHOP N=32			

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> <table border="1" data-bbox="309 528 1167 821"> <tbody> <tr> <td>Weniger als 6 Zyklen, n (%)</td> <td>8 (26)</td> <td>8 (25)</td> </tr> <tr> <td>6 Zyklen, n (%)</td> <td>20 (65)</td> <td>16 (50)</td> </tr> <tr> <td>7 Zyklen, n (%)</td> <td>0 (0)</td> <td>0 (0)</td> </tr> <tr> <td>8 Zyklen, n (%)</td> <td>2 (6)</td> <td>8 (25)</td> </tr> <tr> <td>Keine Angabe, n (%)</td> <td>1 (3)</td> <td>0 (0)</td> </tr> </tbody> </table> <p>CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; EoT: End of treatment (Behandlungs-ende) Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (3)</p> <p>Wie Tabelle 2 zeigt, erreichten die Patienten der CHOP-Gruppe die Endpunkt-Komponente „keine CR zu EoT“ tendenziell später als Patienten der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe. Während in beiden Gruppen jeweils 6 Patienten weniger als 6 Zyklen erhielten, war die Zahl der Patienten mit genau 6 Behandlungszyklen im Brentuximab Vedotin plus CHP-Arm größer als im CHOP-Arm, die Zahl der Patienten mit genau 8 verabreichten Behandlungszyklen im CHOP-Arm dagegen größer als im Brentuximab Vedotin plus CHP-Arm. Patienten mit dem Ereignis „keine CR zu EoT“ wurden folglich im Vergleichsarm</p>			Weniger als 6 Zyklen, n (%)	8 (26)	8 (25)	6 Zyklen, n (%)	20 (65)	16 (50)	7 Zyklen, n (%)	0 (0)	0 (0)	8 Zyklen, n (%)	2 (6)	8 (25)	Keine Angabe, n (%)	1 (3)	0 (0)	
Weniger als 6 Zyklen, n (%)	8 (26)	8 (25)																	
6 Zyklen, n (%)	20 (65)	16 (50)																	
7 Zyklen, n (%)	0 (0)	0 (0)																	
8 Zyklen, n (%)	2 (6)	8 (25)																	
Keine Angabe, n (%)	1 (3)	0 (0)																	

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>tendenziell später erfasst. Eine mögliche Verzerrung liegt - wenn überhaupt - zuungunsten von Brentuximab Vedotin plus CHP vor.</p> <p><i>Nachbeobachtung der Endpunktkomponente „Rezidive“ per Investigator</i></p> <p>Der G-BA hinterfragt die Konsistenz und Vollständigkeit der Erfassung und Bewertung von Rezidiven nach dem ersten Datenschnitt. Rezidive wurden bis zum ersten Datenschnitt am 15.08.2018 sowohl durch einen zentralen Review (IRF) als auch lokal durch die jeweiligen Prüfärzte erfasst.</p> <p>Nach dem primären Datenschnitt erfolgte die Erfassung von Rezidiven auf der Basis der Beurteilung der jeweiligen behandelnden Ärzte gemäß den Standards der Prüfzentren. Für die Nutzenbewertung sind die IRF-Beurteilung und die lokale Beurteilung durch die erfahrenen und hochqualifizierten Studienärzte gleichermaßen relevant.</p> <p>Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Lymphom-Bewertung nach Vorgaben des Studienzentrums nicht nach den allerhöchsten Standards erfolgte. Nur renommierte und vor allem erfahrene Zentren beteiligten sich an der Studie und haben Studienpatienten behandelt. Zudem gibt es, was die Diagnostik und Bewertung angeht, keine konkurrierenden</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>Bewertungssysteme. Die Publikation von Cheson et al. ist hier seit 2007 allein maßgeblich (4). Zuletzt sind die Ergebnisse auch über die Datenschnitte im gesamten Beobachtungszeitraum konsistent.</p> <p>Selbst wenn mit der Erhebung per Investigator eine Unsicherheit einhergehen würde, betrifft dies nur eine sehr geringe Anzahl an Ereignissen. Ein möglicher Einfluss auf das Gesamtergebnis ist vernachlässigbar.</p> <p>In dem gesamten Zeitraum zwischen dem primären Datenschnitt und dem finalen Datenschnitt am 05.11.2020 wurden im Brentuximab Vedotin plus CHP-Arm lediglich 2 Rezidive und im CHOP-Arm nur 1 Rezidiv dokumentiert (Tabelle 3) (3).</p> <p>Insgesamt wurden zwischen dem primären Datenschnitt und dem finalen Datenschnitt 6 EFS-Ereignisse dokumentiert (siehe Tabelle 3).</p> <p><i>Tabelle 3: EFS-Ereignisse nach dem primären Datenschnitt</i></p> <table border="1" data-bbox="309 1107 1167 1378"> <thead> <tr> <th></th> <th>Brentuximab Vedotin plus CHP N=162</th> <th>CHOP N=154</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alle EFS-Ereignisse</td> <td>4</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Rezidive</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Tod</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; EFS: Ereignisfreies Überleben</p>		Brentuximab Vedotin plus CHP N=162	CHOP N=154	Alle EFS-Ereignisse	4	2	Rezidive	2	1	Tod	2	1	
	Brentuximab Vedotin plus CHP N=162	CHOP N=154												
Alle EFS-Ereignisse	4	2												
Rezidive	2	1												
Tod	2	1												

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>Quelle: Dossier, Modul 4F, Tabelle 4-24</p> <p>Die Anzahl an Rezidiv- bzw. EFS-Ereignissen entspricht den Erwartungen, da bis zum primären Datenschnitt die Patienten median bereits mehr als 3 Jahre in Beobachtung waren und bei der vorliegenden Erkrankung nach derart langer Zeit kaum noch Ereignisse zu erwarten sind.</p> <p>Nach dem primärem Datenschnitt war somit die hohe Versorgungsqualität der Studienpatienten weiter gewährleistet. Die durchgeführte Lymphombeurteilung durch die lokalen Prüfarzte entspricht darüber hinaus der Versorgungsrealität von Patienten, die nicht an einer klinischen Studie teilnehmen. Die Annahme eines erhöhten Verzerrungspotentials aufgrund der Rezidivfassung nach dem primären Datenschnitt ist deshalb – auch vor dem Hintergrund des großen Effektes (Hazard Ratio: 0,63; Versechsfachung der medianen Zeit bis zum ersten EFS-Ereignis: BV+CHP: 55,66 Monate; CHOP: 9,03 Monate) nicht gerechtfertigt.</p> <p>Diese Argumentation trifft in vergleichbarer Weise auch auf den Endpunkt Rezidivfreies Überleben (RFS) zu.</p> <p><i>Einstufung des Verzerrungspotentials</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 G-BA leitet aus der Post-hoc-Definition des Endpunktes, möglichen Verzerrungen durch konsolidierende Folgetherapien und der unklaren Erhebungsqualität des Ansprechens nach der primären Analyse eine erhebliche Einschränkung der Aussagekraft ab. Wie oben dargelegt, ermöglicht allein die vorliegend gewählte Operationalisierung eine Berücksichtigung des Endpunkts im Rahmen der Nutzenbewertung. Eine ergebnisgesteuerte Operationalisierung liegt somit nicht vor. Mögliche Verzerrungen durch konsolidierende Folgetherapien (siehe Punkt 5) oder weitere Aspekte sind ebenfalls nicht ersichtlich. Die Erhebung aller Endpunktkomponenten war valide.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Das Verzerrungspotential für den Endpunkt EFS wird als niedrig eingestuft.</p>	<p>Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. Die diesbezügliche Aussagekraft des Endpunktes Ereignisfreies Überleben (EFS) ist davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.</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 pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Auswertungen zu dem post hoc definierten Endpunkt EFS vor, der definiert ist als Zeit ab Randomisierung bis:</p> <ul style="list-style-type: none">• zur Krankheitsprogression• zum Behandlungsende ohne Erreichen einer vollständigen CR• zum Rezidiv nach CR bei Behandlungsende• zum Tod jeglicher Ursache <p>Analog zum RFS erfolgte die Bewertung zum Datenschnitt vom 5. November 2020 gemäß den Kriterien von Cheson et al (2007) durch das lokale Prüfpersonal. Anders als beim RFS liegt für den Endpunkt EFS jedoch kein Bruch der Randomisierung vor.</p> <p>Ein wichtiges Ziel der Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ist das Erreichen einer CR. Im Rahmen der Einzelkomponente „Krankheitsprogression“ wurden jedoch nicht alle Ereignisse erfasst, die das Nicht-Erreichen einer CR zum Behandlungsende repräsentieren (z.B. stabile Erkrankung (SD) oder partielle Remission (PR)).</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 Komponente „Behandlungsende ohne Erreichen einer vollständigen CR“ ist jedoch in der Lage, alle weiteren Ereignisse zu erfassen, die das Nicht-Erreichen einer CR repräsentieren.</p> <p>Für Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP ergibt sich für den Endpunkt EFS ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber CHOP. Am häufigsten trat das Ereignis „Progression/Rezidiv“ bei 22 % (Brentuximab Vedotin + CHP) bzw. 31 % (CHOP) der Patientinnen und Patienten auf, gefolgt vom Ereignis „keine CR zu EoT“ bei 19 % bzw. 21 % der Personen. Im Vergleich zur Erstbewertung verringert sich der Unterschied im Behandlungseffekt für den Endpunkt EFS zwischen den Studienarmen.</p> <p>Bei der Interpretation des Effektes ergeben sich Unsicherheiten. Zum einen ist aufgrund der Beurteilung der Rezidive durch das lokale Prüfpersonal unklar, wie umfangreich, vollständig und konsistent die Erfassung und Bewertung der Rezidive nach dem ersten Datenschnitt noch erfolgte. Zum anderen spielt die Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext aufgrund des Stellenwertes von</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>CHOEP gegenüber CHOP für Patientinnen und Patienten ≤ 60 Jahre auch bei diesem Wirksamkeitsendpunkt eine Rolle.</p> <p>Trotz der oben beschriebenen Unsicherheiten zur Aussagekraft des Endpunktes EFS wird der positive Effekt von Brentuximab Vedotin auch vor dem Hintergrund der Größe des Effektes als ein relevantes Ergebnis für die vorliegende Bewertung herangezogen.</p> <p>Bezüglich der Aussagekraft der Nachweise wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig eingestuft. Eine wesentliche Unsicherheit der Studie ECHELON-2 besteht darin, dass das im Kontrollarm eingesetzte CHOP-Regime für den größeren Teil der von der Studie umfassten Patientenpopulation nicht dem derzeit als allgemein anerkannt angesehenen Behandlungsstandard in Deutschland entspricht. Dies führt auch zu einer Unsicherheit bei der Interpretation des Effektes im Endpunkt EFS.</p> <p>Des Weiteren ergeben sich aufgrund der Beurteilung der Rezidive durch das lokale Prüfpersonal Unsicherheiten bezüglich der Erhebungsqualität der Rezidive nach der primären Analyse.</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)
		Insgesamt weist die vorliegende Datengrundlage Unsicherheiten auf, die zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung führt. Daher wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.
Seite 23, Zeile 15 Seite 49, Zeile 11	<p>2. Endpunkt Gesamtüberleben: Adjustierte vs. stratifizierte Analyse, Anhebungsregel</p> <p>G-BA-Argumentation:</p> <p><i>Der finale Datenschnitt wird als relevant für die Nutzenbewertung erachtet, wobei bei der Prüfung auf Signifikanz der präspezifizierte stratifizierte Log-Rank-Test dargestellt wird.</i></p> <p><i>Die statistische Signifikanz wurde im stratifizierten Log-Rank-Test (Stratifizierungsfaktoren ALK-positives sALCL: ja/nein; IPI-Score: 0–1/2–3/4–5) geprüft. Diese Analyse war für die Gesamtpopulation (PTCL) im SAP präspezifiziert. Für die zulassungskonforme Subpopulation sALCL (als ein histologischer Subtyp des PTCL) war laut SAP u. a. für den Wirksamkeitsendpunkt OS eine Subgruppenanalyse geplant (mit der gleichen Analysestrategie für die jeweiligen Subgruppen). Neben diesen präspezifizierten</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>Analysen wurde im Modul 4 zusätzlich ein post hoc festgelegter Signifikanztest berichtet, der auf einem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als erklärender Variable adjustiert nach den beiden Faktoren ALK-Status und IPI-Score basiert. Dieser Signifikanztest der adjustierten Analyse wurde im Erstverfahren nicht eingereicht und wird zudem ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben berichtet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für den Signifikanztest nur das Ergebnis des präspezifizierten Log-Rank-Tests berücksichtigt.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Im Nutzenbewertungsdossier wurden sowohl eine adjustierte als auch eine stratifizierte Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) präsentiert. Zum Datenschnitt vom 05.11.2020 ergab sich für die adjustierte Analyse ein Hazard Ratio von 0,65 [95 %-KI: 0,43; 0,998], p=0,0490 und für die stratifizierte Analyse ein Hazard Ratio von 0,66 [95 %-KI: 0,43; 1,01], p=0,0530.</p> <p>Da insbesondere die Ereigniszahlen für das Stratum ALK+ sehr gering sind, ist eine diesbezüglich stratifizierte Analyse hochverzerrt und nur bedingt geeignet.</p> <p>Aus Sicht von Takeda sind die Ergebnisse der adjustierten Analyse aus folgenden Gründen relevant:</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 stratifizierte Analyse war in der ECHELON-2 Studie für den Endpunkt OS lediglich für die gesamte PTCL-Population (Peripheres T-Zell-Lymphom) präspezifiziert, nicht jedoch für die bewertungsrelevante sALCL-Population. Für diesen Endpunkt war auch keine Subgruppenanalyse für die sALCL-Population geplant. Hieraus lässt sich somit nicht ableiten, dass die eine oder andere Analyse adäquater ist, da diese eher den Maßgaben des Studienprotokolls entspricht.</p> <p>Zu berücksichtigen ist vielmehr, dass die Fallzahlen einiger Strata vorliegend sehr klein sind, wodurch die Konfidenzintervalle übermäßig groß ausfallen können und es zu einem stärkeren Powerverlust kommt.</p> <p>Besonders das Stratum „IPI Score 0-1 und ALK-positives sALCL“ ist hier auffällig, da sich nur ein Patient darin befindet. Dagegen sind im Stratum „IPI Score 2-3 und alle anderen Histologien“ 107 Patienten enthalten. Unter Berücksichtigung des weiteren Stratums „IPI Score 4-5 und ALK-positives sALCL“ liegen somit zwei Strata vor, die jeweils unter 20 Patienten enthalten (siehe Tabelle 4).</p> <p>Um den Behandlungseffekt in der Gesamtheit der Patienten besser einschätzen zu können, wurde zusätzlich eine adjustierte Analyse durchgeführt. Hierbei wurden alle Patienten einbezogen</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>und ihre Ausprägungen in den Strata durch eine Adjustierung berücksichtigt. Somit können die beiden kleineren Gruppen die Ergebnisse weniger stark verzerren. Die Ergebnisse der adjustierten Analyse bestätigen die Ergebnisse der stratifizierten Analyse. Somit kann in der Gesamtschau von einem signifikanten Vorteil ausgegangen werden.</p> <p><i>Tabelle 4: Populationsgröße der Strata der stratifizierten Analyse des Gesamtüberlebens</i></p> <table border="1" data-bbox="309 810 1126 1002"> <thead> <tr> <th>IPI Score</th> <th>ALK-positives sALCL</th> <th>Alle anderen Histologien</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-1</td> <td>1</td> <td>72</td> </tr> <tr> <td>2-3</td> <td>88</td> <td>107</td> </tr> <tr> <td>4-5</td> <td>11</td> <td>37</td> </tr> </tbody> </table> <p>ALK: Anaplastische Lymphomkinase (Anaplastic Lymphoma Kinase); IPI: Internationaler prognostischer Index (International Prognostic Index); sALCL: systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom</p> <p>Diese Effekte sind für den Endpunkt Gesamtüberleben wegen der geringeren absoluten Ereigniszahlen relevanter als für andere Endpunkte mit höheren Ereigniszahlen (z. B. PFS).</p> <p>Anhebungsregel</p>	IPI Score	ALK-positives sALCL	Alle anderen Histologien	0-1	1	72	2-3	88	107	4-5	11	37	
IPI Score	ALK-positives sALCL	Alle anderen Histologien												
0-1	1	72												
2-3	88	107												
4-5	11	37												

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>Auch aus einem weiteren Grund ist von einem Vorteil für Brentuximab Vedotin beim Endpunkt Gesamtüberleben auszugehen. Ein IQWiG-Arbeitspapier zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen befasste sich mit dem möglichen Vorgehen bei Verlust der statistischen Signifikanz in einer bewertungsrelevanten Subgruppe, wenn die Power aufgrund der geringeren Stichprobengröße und kleinerer Ereigniszahlen reduziert ist (6). Die Publikation diskutierte zwei mögliche Vorgehensweisen, um dieser Situation angemessen zu begegnen:</p> <p>Eine Änderung der Analyse, mit dem Ziel die Power zu erhöhen. Dies wurde beispielsweise durch die nachgereichte adjustierte OS-Analyse umgesetzt (siehe Absätze zuvor).</p> <p>Die zweite Möglichkeit dieser Problematik zu begegnen, die Erhöhung des Signifikanzniveaus (Anhebungsregel), wird vom IQWiG letztendlich empfohlen (6). Diese Option wird im Folgenden diskutiert:</p> <p>Die statistischen Planungen für die ECHELON-2 Studie wurden für die Gesamtstudienpopulation erstellt. Bewertungsrelevant für die Nutzenbewertung ist jedoch nur eine Subgruppe der Gesamtpopulation. Im vorliegenden Fall liegen für den Endpunkt OS bei Betrachtung der stratifizierten Analyse zum 05.11.2020 alle</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>in der IQWiG-Publikation geforderten Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel vor (3, 5):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein statistisch signifikanter Effekt in der Zielpopulation (sALCL-Population; Hazard Ratio: 0,66 [95 %-KI: 0,43; 1,01], $p=0,0530$) bei Berücksichtigung der stratifizierten Analyse • Ein statistisch signifikanter Effekt in der Gesamtstudienpopulation (Hazard Ratio: 0,72 [95% KI: 0,53; 0,99], $p=0,0424$). • Zielpopulation und Nicht-Zielpopulation sind im Interaktionstest homogen ($p_{\text{Interaktion}}=0,4916$) • Der Quotient aus Zielpopulation und Nicht-Zielpopulation ist größer als 0,33 (316 vs. 136 Patienten; 2,32) <p>Bei Anwendung der Anhebungsregel ergibt sich für Brentuximab Vedotin plus CHP zusätzlich zu dem statistisch signifikanten Vorteil in der adjustierten Analyse auch in der stratifizierten Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil.</p> <p>In Kombination mit dem sehr großen Vorteil von Brentuximab Vedotin plus CHP in Bezug auf das 25 %-Quartil (63,77 Monate mit Brentuximab Vedotin plus CHP versus 22,97 Monate mit CHOP)</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>hält es Takeda für angemessen in der Nutzenbewertung einen Gesamtüberlebensvorteil zu berücksichtigen.</p> <p>Die Anwendung der Anhebungsregel ist vorliegend insbesondere sachgerecht, da die Power für den Endpunkt OS in der stratifizierten Analyse weniger als 50 % beträgt (48,84 %) (3). Üblich sind 80-90 %. Es ist also wahrscheinlich, dass ein tatsächlich vorliegender Vorteil der Intervention nicht erkannt wird. Dafür spricht auch, dass der geringfügige Powergewinn durch die adjustierte Analyse (51,60 %) bereits ausreicht, um den vorliegenden statistisch signifikanten Unterschied abzubilden (3).</p> <p>Zusammenfassend ergeben sich nach der Anhebung auf ein Signifikanzniveau von 15 % ein Hazard Ratio von 0,66 [95 %-KI: 0,484; 0,901] und ein statistisch signifikanter Vorteil von Brentuximab plus CHP und somit ein Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Mortalität (3).</p> <p>Für die Validität dieses Vorteils sprechen auch die konsistenten Effektrichtungen und die vergleichbare Lage der Punktschätzer in der präsentierten bewertungsrelevanten sALCL-Population (Hazard Ratio: 0,66), der ECHELON-2-Gesamtstudienpopulation (Hazard Ratio: 0,72) und der Non-sALCL-Population (Hazard Ratio: 0,76) (3).</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>Anerkennung eines bewertungsrelevanten Vorteils von Brentuximab Vedotin plus CHP gegenüber CHOP und Zuerkennung eines Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben.</p>	<p>Das Gesamtüberleben ist in der Studie ECHELON-2 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich bei Heranziehen der prä-spezifizierten stratifizierten Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich die Analyse des Gesamtüberlebens mit einem post hoc definierten Signifikanztest vor, der auf einem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als erklärende Variable adjustiert nach den beiden Faktoren ALK-Status und IPI-Score basiert. Dieser Signifikanztest der adjustierten Analyse wurde im Erstverfahren nicht eingereicht und wird zudem ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben berichtet. Zudem belegt der pharmazeutische Unternehmer nicht ausreichend anhand geeigneter Quellen, dass die post hoc definierte adjustierte Analyse im Gegensatz zur prä-spezifizierten stratifizierten Analyse des Gesamtüberleben besser geeignet ist. Daher wird die adjustierte Analyse für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.</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>In Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens legt der pharmazeutische Unternehmer zudem die Auswertung des Gesamtüberlebens unter Anwendung der vom IQWiG publizierten Anhebungsregel vor¹. Gemäß der Anhebungsregel kann der Behandlungseffekt in der relevanten Teilpopulation zum erhöhten Signifikanzniveau von 15 % getestet werden, sofern spezifische statistische und inhaltliche Voraussetzungen erfüllt sind. Ziel des Testverfahrens zum erhöhten Signifikanzniveau ist es die Power zu erhöhen, welche durch die Betrachtung einer Teilpopulation der Gesamt-Studienpopulation reduziert sein kann. Die in dem Arbeitspapier GA18-01 beschriebenen statistischen Voraussetzungen für die Testung des Behandlungseffektes in der relevanten Teilpopulation zu einem Signifikanzniveau von 15 % wurden geprüft und für den Endpunkt Gesamtüberleben als erfüllt angesehen.</p> <p>Es ist jedoch nicht eindeutig, inwieweit die inhaltlichen Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel im vorliegenden Fall erfüllt sind. Zum einen gehört ein verhältnismäßig</p>

¹ IQWiG-Berichte – Nr. 638: Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen; GA18-01, Version 1.0, 20.06.2018

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>großer Anteil von etwa 70 % der Patientinnen und Patienten der Gesamt-Studienpopulation zur bewertungsrelevanten Teilpopulation. Zum anderen lag sowohl für den Datenschnitt vom 15.08.2018 als auch für den Datenschnitt vom 25.09.2019 im Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Effekt vor. Bei Betrachtung der drei Datenschnitte der ECHELON-2 Studie zeigt sich für den Behandlungseffekt zwischen den Studienarmen im Endpunkt Gesamtüberleben im zeitlichen Verlauf eine moderate, stetige Abnahme der Effektgröße. Unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte erscheint es deshalb fraglich, ob im vorliegenden Fall eine relevante Reduktion der Power vorliegt, welche die Anwendung der Anhebungsregel rechtfertigen würde.</p> <p>Darüber hinaus kann auch unter Berücksichtigung der Heterogenität der peripheren T-Zell-Lymphome anhand der im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers nicht beurteilt werden, inwieweit die Ergebnisse der nicht bewertungsrelevanten Teilpopulation aus der Gesamtpopulation der Studie ECHELON-2 aus klinisch-</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>inhaltlicher Sicht auf die bewertungsrelevante Teilpopulation hinreichend übertragbar sind.</p> <p>Insgesamt wird dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers daher unabhängig davon, ob die statistischen Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel erfüllt sind, nicht gefolgt. Die Anhebungsregel wird für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht herangezogen.</p>
Seite 28, Zeile 29	<p>3. Endpunkt Komplettremission (CR) bei Patienten mit B-Symptomen: Anhebungsregel</p> <p>G-BA-Argumentation: <i>Aufgrund der Unsicherheit, ob und in welchem Ausmaß asymptomatische Personen in der CR-Analyse berücksichtigt wurden, ist die Patientenrelevanz des Endpunktes CR bezogen auf die zulassungskonforme ITT-Subpopulation unklar. Eine Komplettremission verbunden mit einer für die Patientin oder den Patienten spürbaren Reduktion der Symptomatik wird dagegen als patientenrelevant bewertet. Ob die Operationalisierung des Endpunktes durch den Fokus auf B-Symptomatik wirklich alle</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>symptomatischen Personen zu Behandlungsbeginn umfasst, ist fraglich. Zudem bestehen Unklarheiten im Hinblick auf die Validität der B-Symptomatik-Erfassung. Insgesamt wird der Endpunkt CR bei Personen mit B-Symptomatik zu Baseline in der Nutzenbewertung jedoch berücksichtigt.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Analog zum Endpunkt Gesamtüberleben sind auch für den Endpunkt Komplettremission (CR) bei Patienten mit B-Symptomen die Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel erfüllt (3):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein statistisch signifikanter Effekt in der Zielpopulation (Relatives Risiko: 1,289 [95 %-KI: 0,94; 1,76], p=0,1202) • Ein statistisch signifikanter Effekt in der Gesamtstudienpopulation (Relatives Risiko: 1,321 [95 %-KI: 1,01; 1,73], p=0,0449). • Die Zielpopulation und die Gesamtstudienpopulation sind im Interaktionstest homogen (p_{Interaktion}=0,9334) • Der Quotient aus Zielpopulation und Nicht-Zielpopulation ist größer als 0,33 (98 vs. 37 Patienten; 2,65) 	

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>Nach der Anhebung auf ein Signifikanzniveau von 15 % ergibt sich auch für diesen Endpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil von Brentuximab plus CHP (Relatives Risiko: 1,31 [95 %-KI: 1,043; 1,651]) (3).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung eines bewertungsrelevanten Vorteils von Brentuximab Vedotin plus CHP gegenüber CHOP und Zuerkennung eines Zusatznutzens für den Endpunkt CR bei Patienten mit B-Symptomen.</p>	<p>Mit seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer für den Endpunkt CR bei Patientinnen und Patienten mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn eine Auswertung unter Anwendung der Anhebungsregel des IQWiG vor². Es wird auf die Ausführungen zum Endpunkt Gesamtüberleben auf S. 73 ff. verwiesen. Da nicht eindeutig ist, inwieweit die inhaltlichen Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel erfüllt sind, wird diese auch für den vorliegenden Endpunkt nicht herangezogen.</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)
Seite 36, Zeile 6	<p>4. Endpunkt Nachhaltige Komplettremission (nCR): Bedeutung der Analyse für die Ableitung des Zusatznutzens</p> <p>G-BA-Argumentation: <i>Der Endpunkt Nachhaltige CR bezieht sich auf die gleiche Ereignisdefinition wie der Endpunkt Ereignisfreies Überleben. Aus der Analyse des Endpunkts Nachhaltige CR ergeben sich keine zusätzlichen relevanten Informationen und daher wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</i></p> <p>Anmerkung: Die Endpunkte nachhaltige Komplettremission (nCR) und EFS betrachten den Aspekt der Heilung aus unterschiedlichen Blickwinkeln. Eine solche Darstellung aus unterschiedlichen Perspektiven ist bei anderen, vergleichbaren patientenrelevanten Endpunkten wie beispielsweise Rezidiven üblich und auch gefordert: Neben der binären Analyse von Rezidiven (Rezidivrate) liefert eine zusätzliche Betrachtung des RFS als Ereigniszeitanalyse weitere wichtige Informationen. Der G-BA fordert deshalb stets die Darstellung beider Endpunkte, um die Rezidiv-Thematik vollumfänglich abzubilden.</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>Bei dem Endpunkt nCR handelt es sich zudem um eine gut greifbare und leicht verständliche Darstellung des Heilungsaspekts. Das Heranziehen von Heilungsraten ist in medizinischen Fachkreisen üblich und im deutschen Versorgungskontext weit verbreitet.</p> <p>Die Ergebnisse von EFS und nCR unterstützen sich gegenseitig und erhöhen die Aussagekraft der Studiendaten in Bezug auf das Therapieziel Heilung. Eine gemeinsame Betrachtung beider Endpunkte ist daher nach Ansicht von Takeda angemessen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Endpunkt nachhaltige CR sollte in der Nutzenbewertung in Ergänzung zum Endpunkt EFS berücksichtigt werden.</p>	<p>Der post hoc definierte Endpunkt Nachhaltige CR wurde operationalisiert als das Erreichen einer CR zum Behandlungsende, ohne dass bis zum Beobachtungsende ein Krankheitsrezidiv verzeichnet wurde oder die Patientin bzw. der Patient verstarb. Der Endpunkt ist somit zusammengesetzt aus den Komponenten CR und Rezidive.</p> <p>Die oben aufgeführten Kritikpunkte zur Operationalisierung der CR und des RFS sind auch für den Endpunkt Nachhaltige CR zutreffend. Anders als beim Endpunkt RFS wurde für die dargestellte</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>Auswertung der nachhaltigen CR das Verhältnis der Personen ohne Krankheitsrezidiv, die zu Behandlungsende eine CR erreicht hatten, zur zulassungskonformen ITT-Population gebildet, sodass kein Bruch der Randomisierung vorliegt.</p> <p>Patientinnen und Patienten mit einer CR am Behandlungsende, die die Studie während der Nachbeobachtungsphase abgebrochen haben, wurden als nachhaltig rezidivfrei gewertet. Es ist unklar, bei wie vielen Erwachsenen, die die Studie abgebrochen haben, möglicherweise noch Rezidive aufgetreten sind.</p> <p>Die Definition der Ereignisse, die nicht zu einer nachhaltigen CR führten (Progression, Tod, keine CR zum End-of-Treatment (EoT)), sowie der Fälle, bei denen eine Person mit einer CR aus der Studie ausgeschieden ist, entsprechen der Definition der Ereignisse und Zensierungen des Endpunktes EFS. Bei der Operationalisierung der Ereignisse im Endpunkt EFS wird zudem zusätzlich zu den Ereignisraten die individuelle Beobachtungszeit im Rahmen der Ereigniszeitanalyse berücksichtigt. Entsprechend ergeben sich aus dem Endpunkt nachhaltige CR keine für die Nutzenbewertung relevanten Informationen, welche nicht bereits im Endpunkt EFS</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>erfasst werden. Darüber hinaus liegt keine Beurteilung aus Fachkreisen zu diesem Endpunkt vor und es bleibt unklar, ob es sich bei dem Endpunkt nachhaltige CR um einen im vorliegenden Anwendungsgebiet etablierten Endpunkt in pivotalen Studien handelt.</p> <p>Zusammenfassend wird der Endpunkt nachhaltige CR nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>
Seite 59, Zeile 21	<p>5. Folgetherapien bis zum finalen Datenschnitt für die sALCL-Population</p> <p>G-BA-Argumentation: <i>Für den finalen Datenschnitt vom 05.11.2020 konnte aus dem Addendum des Studienberichts entnommen werden, dass eine antineoplastische Folgetherapie, die Brentuximab Vedotin enthielt, bei 19 (12 %) bzw. 39 (25 %) Teilnehmenden im A+CHP- bzw. CHOP-Arm angewendet wurde. Weiterhin legt der pU Zusatzauswertungen zu Folgetherapien in der Subpopulation sALCL vor, allerdings ist die Tabelle nicht konsistent zu den</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>eingereichten Daten der Erstbewertung. Unklar ist zudem, auf welchen Zeitraum sich die Daten beziehen. Aus diesen Gründen werden die Daten zur Subpopulation sALCL ergänzend im Anhang dargestellt.</i></p> <p>Anmerkung: Analog zur bereits berücksichtigten Darstellung für den primären Datenschnitt wird eine systematische Übersicht aller Folgetherapien bis zum finalen Datenschnitt in der Studie ECHELON-2 in Tabelle 5 präsentiert. <i>Tabelle 5: Konsolidierende Folgetherapien bis zum finalen Datenschnitt am 05.11.2020</i></p> <table border="1" data-bbox="293 983 1182 1398"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 983 696 1121" rowspan="2">FL sALCL</th> <th colspan="2" data-bbox="696 983 1182 1034">Behandlungsarm</th> </tr> <tr> <th data-bbox="696 1034 943 1121">A+CHP N = 162</th> <th data-bbox="943 1034 1182 1121">CHOP N = 154</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="293 1121 1182 1177">Anteil der Folgetherapien der Studie</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="293 1177 1182 1233">Zu Baseline geplante SCT, n (%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1233 696 1281">Ja</td> <td data-bbox="696 1233 943 1281">57 (35)</td> <td data-bbox="943 1233 1182 1281">49 (32)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1281 696 1329">Nein</td> <td data-bbox="696 1281 943 1329">105 (65)</td> <td data-bbox="943 1281 1182 1329">104 (68)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1329 696 1377">Keine Angaben</td> <td data-bbox="696 1329 943 1377">0 (0)</td> <td data-bbox="943 1329 1182 1377">1 (1)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="293 1377 1182 1398">SCT erhalten entsprechend der Planung zu Baseline, n (%)</td> </tr> </tbody> </table>			FL sALCL	Behandlungsarm		A+CHP N = 162	CHOP N = 154	Anteil der Folgetherapien der Studie			Zu Baseline geplante SCT, n (%)			Ja	57 (35)	49 (32)	Nein	105 (65)	104 (68)	Keine Angaben	0 (0)	1 (1)	SCT erhalten entsprechend der Planung zu Baseline, n (%)		
FL sALCL	Behandlungsarm																								
	A+CHP N = 162	CHOP N = 154																							
Anteil der Folgetherapien der Studie																									
Zu Baseline geplante SCT, n (%)																									
Ja	57 (35)	49 (32)																							
Nein	105 (65)	104 (68)																							
Keine Angaben	0 (0)	1 (1)																							
SCT erhalten entsprechend der Planung zu Baseline, n (%)																									

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>		
	Geplante SCT erhalten	27 (17)	16 (10)
	Trotz Planung keine SCT erhalten	30 (19)	33 (21)
	SCT ohne Angaben zur Planung	0 (0)	0 (0)
	SCT erhalten, nicht geplant	10 (6)	4 (3)
	SCT nicht geplant und nicht durchgeführt	95 (59)	100 (65)
	Keine Angaben	0 (0)	1 (1)
	Nach Behandlungsende geplante SCT, n (%)		
	Ja	46 (28)	31 (20)
	Nein	108 (67)	101 (66)
	Keine Angaben	8 (5)	22 (14)
	SCT erhalten entsprechend der Planung zum Behandlungsende, n (%)		
	Geplante SCT erhalten	36 (22)	19 (12)
	Trotz Planung keine SCT erhalten	10 (6)	12 (8)
	SCT ohne Angaben zur Planung	1 (1)	0 (0)
	SCT erhalten, nicht geplant	0 (0)	1 (1)
	SCT nicht geplant und nicht durchgeführt	108 (67)	100 (65)
	Keine Angaben	7 (4)	22 (14)
	Konsolidierende Folgetherapien, n (%)		
	Ja	48 (30)	23 (15)
	Nein	114 (70)	131 (85)
	Konsolidierende Radiotherapie, n (%)		

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)
	Ja Nein	14 (9) 148 (91)	4 (3) 150 (97)
	Autologe Stammzelltransplantation, n (%)		
	Ja Nein	37 (23) 125 (77)	20 (13) 134 (87)
	Antineoplastische Folgetherapien, n (%)		
	Ja Nein	38 (23) 124 (77)	59 (38) 95 (62)
	Systemische Therapie bei residueller oder progressiver Erkrankung, n (%)		
	Ja Nein	33 (20) 129 (80)	58 (38) 96 (62)
	Palliative Bestrahlung, n (%)		
	Ja Nein	9 (6) 153 (94)	5 (3) 149 (97)
	Systemische Behandlung einer sekundären malignen Erkrankung, n (%)		
	Ja Nein	4 (2) 158 (98)	2 (1) 152 (99)
	Anzahl an unterschiedlichen antineoplastischen Folgetherapien pro Patient		

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>		
	n	38	59
	MW	1,2	1,1
	SD	0,41	0,30
	Median	1	1
	Minimum	1	1
	Maximum	2	2
	Antineoplastische Folgetherapien nach Arzneimitteln: Brentuximab Vedotin enthaltend, n (%)		
	Ja	19 (12)	39 (25)
	Nein	143 (88)	115 (75)
	MW: Mittelwert; SCT: Stammzelltransplantation; SD: Standardabweichung Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (3)		
	Vorgeschlagene Änderung: Alle Folgetherapien bis zum finalen Datenschnitt, insbesondere auch konsolidierende Folgetherapien, wurden systematisch aufbereitet und präsentiert. Für die Nutzenbewertung ergeben sich keine weiteren Konsequenzen.		Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Brentuximab Vedotin nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

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)
Seite 52, Zeile 8	<p>6. Anzahl der Zyklen/Exposition in den beiden Behandlungsarmen für alle Teilkomponenten</p> <p>G-BA-Argumentation: <i>Angaben zur Dauer der Exposition mit der Studienmedikation und der Anzahl der erhaltenen Zyklen in der bewertungsrelevanten Subpopulation liegen nur zum Teil vor.</i></p> <p>Anmerkung: Die fehlenden Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation werden in Tabelle 6 präsentiert. Gesonderte Angaben zur Exposition mit den Doppel-Dummy-Placebos sind aus methodischen Gründen nicht möglich, da die Gabe doppelblind erfolgte und deren Applikationsdauer deshalb unmittelbar mit der Gabe des jeweiligen Verums zusammenhing. Die Expositionsdauer mit dem Vincristin-Placebo im Brentuximab Vedotin plus CHP-Arm entspricht aufgrund des Doppelblinddesigns deshalb der Brentuximab Vedotin-Exposition, während die Expositionsdauer mit dem Brentuximab Vedotin-Placebo im CHOP-Arm der Vincristin-Exposition entspricht.</p>	

Tabelle 6: Exposition mit der Studienmedikation

FL sALCL	Behandlungsarm	
	A+CHP N = 162	CHOP N = 154
Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation		
Dauer der Exposition (Wochen)		
n	160	154
MW	16,1	14,7
SD	4,36	5,73
Median	15,3	15,1
Minimum	0,1	0,1
Maximum	31,1	28,4
Anzahl an Zyklen Prednison		
n	160	154
MW	6,2	5,7
SD	1,35	1,82
Median	6	6
Minimum	1	1
Maximum	8	8
CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (3)		

Vorgeschlagene Änderung:

Es werden ergänzende Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation präsentiert. Für die Nutzenbewertung ergeben sich keine weiteren Konsequenzen.

Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Brentuximab Vedotin nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

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)															
Seite 84, Zeile 6	<p align="center">7. Anzahl der Dosisanpassungen und Therapieabbrüche für die sALCL-Subgruppe</p> <p>G-BA-Argumentation: <i>Angaben zu Dosisanpassungen sowie Therapieabbrüchen und deren Gründe liegen für die bewertungsrelevante Subpopulation auf Ebene der Studienteilnehmenden ebenfalls nicht vor.</i></p> <p>Anmerkung: <i>Eine Aufstellung der Behandlungs- und Dosis-Modifikationen wird in Tabelle 7 präsentiert.</i></p> <p><i>Tabelle 7: Behandlungs- und Dosis-Modifikationen in der sALCL-Population</i></p> <table border="1" data-bbox="309 1075 1169 1374"> <thead> <tr> <th>Patientenbezogene Analyse</th> <th>Brentuximab Vedotin plus CHP N=162</th> <th>CHOP N=154</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><i>Patienten mit Behandlungs- oder Dosis-Modifikationen</i></td> </tr> <tr> <td>Ja, n (%)</td> <td>52 (32)</td> <td>41 (27)</td> </tr> <tr> <td>Nein, n (%)</td> <td>110 (68)</td> <td>113 (73)</td> </tr> <tr> <th>Ereignisbezogene Analyse</th> <th>Brentuximab Vedotin plus CHP N=59</th> <th>CHOP N=48</th> </tr> </tbody> </table>	Patientenbezogene Analyse	Brentuximab Vedotin plus CHP N=162	CHOP N=154	<i>Patienten mit Behandlungs- oder Dosis-Modifikationen</i>			Ja, n (%)	52 (32)	41 (27)	Nein, n (%)	110 (68)	113 (73)	Ereignisbezogene Analyse	Brentuximab Vedotin plus CHP N=59	CHOP N=48	
Patientenbezogene Analyse	Brentuximab Vedotin plus CHP N=162	CHOP N=154															
<i>Patienten mit Behandlungs- oder Dosis-Modifikationen</i>																	
Ja, n (%)	52 (32)	41 (27)															
Nein, n (%)	110 (68)	113 (73)															
Ereignisbezogene Analyse	Brentuximab Vedotin plus CHP N=59	CHOP N=48															

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="309 528 1167 855"> <thead> <tr> <th colspan="3">Behandlungs- oder Dosis-Modifikationen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Behandlung abgebrochen</td> <td>5 (8)</td> <td>13 (27)</td> </tr> <tr> <td>Dosis abgebrochen</td> <td>1 (2)</td> <td>4 (8)</td> </tr> <tr> <td>Dosis reduziert</td> <td>19 (32)</td> <td>15 (31)</td> </tr> <tr> <td>Dosis verzögert</td> <td>34 (58)</td> <td>15 (31)</td> </tr> <tr> <td>Dosis unterbrochen</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (3)</p> <p>Es gibt keine bewertungsrelevanten Ungleichgewichte zwischen den Behandlungsarmen. Der Unterschied bei den Behandlungsabbrüchen ist nur folgerichtig, da Brentuximab Vedotin plus CHP eine höhere Wirksamkeit aufweist und weniger Patienten bereits unter Therapie progredient waren (vergleiche auch Tabelle 8).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.</p>	Behandlungs- oder Dosis-Modifikationen			Behandlung abgebrochen	5 (8)	13 (27)	Dosis abgebrochen	1 (2)	4 (8)	Dosis reduziert	19 (32)	15 (31)	Dosis verzögert	34 (58)	15 (31)	Dosis unterbrochen	0 (0)	1 (2)	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Brentuximab Vedotin nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
Behandlungs- oder Dosis-Modifikationen																				
Behandlung abgebrochen	5 (8)	13 (27)																		
Dosis abgebrochen	1 (2)	4 (8)																		
Dosis reduziert	19 (32)	15 (31)																		
Dosis verzögert	34 (58)	15 (31)																		
Dosis unterbrochen	0 (0)	1 (2)																		

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>Seite 21, Zeile 3</p> <p>Seite 58, Zeile 12</p>	<p>Der erste Datenschnitt erfolgte zum 15.08.2018. Alle Befunde bis zu diesem Zeitpunkt gingen in diese Analyse ein. Am 20.09.2018 erfolgte der Datenbankschluss. Alle bis zu diesem Zeitpunkt erfolgten Data Cleanings wurden in der Datenbank berücksichtigt.</p> <p>G-BA-Argumentation: <i>Angaben zur Häufigkeit der Ausnahmen und damit der Anzahl der vorgenommenen Entblindungen konnten den Unterlagen des pU nicht entnommen werden.</i></p> <p>Anmerkung Im Brentuximab plus CHP-Arm erfolgten drei Entblindungen, im CHOP-Arm wurde kein Patient entblindet. Dabei handelte es sich um zwei unbeabsichtigte Entblindungen und eine Notfallentblindung (3).</p> <p>G-BA-Argumentation: <i>Die Anzahl der Behandlungszyklen unterschied sich somit zwischen den Behandlungsarmen darin, dass weniger Personen der Kontrollgruppe die vorgesehene Anzahl von mindestens 6 Zyklen erhalten hat.</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>Anmerkung</p> <p>In Tabelle 8 sind die Gründe für Behandlungsende bzw. -abbruch bei Patienten dargestellt, die weniger als die vorgesehenen 6 Zyklen der Studienmedikation erhalten haben.</p> <p><i>Tabelle 8: Gründe für Behandlungsende bzw. -abbruch bei Patienten, die weniger als 6 Zyklen erhielten</i></p> <table border="1" data-bbox="309 863 1167 1177"> <thead> <tr> <th>Grund</th> <th>Brentuximab Vedotin plus CHP N=13</th> <th>CHOP N=34</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Entscheidung des Arztes, n (%)</td> <td>3 (23)</td> <td>1 (3)</td> </tr> <tr> <td>Studieneinwilligung zurückgezogen, n (%)</td> <td>2 (15)</td> <td>3 (9)</td> </tr> <tr> <td>Unerwünschtes Ereignis, n (%)</td> <td>6 (46)</td> <td>13 (38)</td> </tr> <tr> <td>Progressive Erkrankung, n (%)</td> <td>2 (15)</td> <td>15 (44)</td> </tr> <tr> <td>Tod, n (%)</td> <td>0 (0)</td> <td>2 (6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (3)</p> <p>In der CHOP-Gruppe wurden häufiger weniger als 6 Behandlungszyklen verabreicht als in der Brentuximab Vedotin plus CHP-Gruppe (34 Patienten vs. 13 Patienten). Die häufigsten</p>	Grund	Brentuximab Vedotin plus CHP N=13	CHOP N=34	Entscheidung des Arztes, n (%)	3 (23)	1 (3)	Studieneinwilligung zurückgezogen, n (%)	2 (15)	3 (9)	Unerwünschtes Ereignis, n (%)	6 (46)	13 (38)	Progressive Erkrankung, n (%)	2 (15)	15 (44)	Tod, n (%)	0 (0)	2 (6)	
Grund	Brentuximab Vedotin plus CHP N=13	CHOP N=34																		
Entscheidung des Arztes, n (%)	3 (23)	1 (3)																		
Studieneinwilligung zurückgezogen, n (%)	2 (15)	3 (9)																		
Unerwünschtes Ereignis, n (%)	6 (46)	13 (38)																		
Progressive Erkrankung, n (%)	2 (15)	15 (44)																		
Tod, n (%)	0 (0)	2 (6)																		

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>Gründe für eine Verkürzung der geplanten Behandlung hingen mit der Toxizität (unerwünschte Ereignisse) oder mit der geringeren Wirksamkeit (progressive Erkrankung, Tod) des Komparators zusammen. Mit CHOP waren sowohl Verkürzungen der Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen (13 Patienten vs. 6 Patienten) als auch aufgrund von progressiver Erkrankung/Tod (17 Patienten vs. 2 Patienten) häufiger. Die höhere Anzahl an Patienten mit Behandlungsende/Behandlungsabbruch nach weniger als 6 Zyklen stellt deshalb keine Verzerrung dar, sondern reflektiert die unterschiedliche Wirksamkeit und Sicherheit der untersuchten Interventionen und zeigt die Überlegenheit von Brentuximab Vedotin + CHP nochmals auf.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Durch die nachgereichten Daten wurden die angemerkten Unsicherheiten ausgeräumt.</p> <p>Der größere Anteil der Patienten, die weniger als die geplanten 6 Zyklen erhielten, stellt keine Verzerrung dar, sondern ist Ausdruck der überlegenen Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin plus CHP.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Brentuximab Vedotin nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom) vom 3. Dezember 2020; 2020b. Available from: www.g-ba.de/downloads/39-261-4589/2020-12-03_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-564_BAnz.pdf, letzter Zugriff am 06.10.2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschlusse des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom (sALCL)), vom 3. Dezember 2020; 2020a. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7107/2020-12-03_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-564_TrG.pdf, letzter Zugriff 06.10.2021.
3. Takeda GmbH. Zusatzanalysen Stellungnahme Zweitbewertung 2021.
4. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579-86.
5. Seagen Inc. Clinical Study Report Addendum: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) versus CHOP in the frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas. 2021 February 11. Report No.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen, IQWiG-Berichte - Nr. 638, 2018. Available from: https://www.iqwig.de/download/ga18-01_uebertragbarkeit-von-studienergebnissen-auf-teilpopulationen_arbeitspapier_v1-0.pdf, letzter Zugriff. 12.10.2021.
7. Medeiros LJ, Elenitoba-Johnson KS. Anaplastic Large Cell Lymphoma. American journal of clinical pathology. 2007;127(5):707-22.
8. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. Blood. 2008;111(12):5496-504.
9. Ferreri AJ, Govi S, Pileri SA, Savage KJ. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive. Critical reviews in oncology/hematology. 2012;83(2):293-302.
10. Ferreri AJ, Govi S, Pileri SA, Savage KJ. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative. Critical reviews in oncology/hematology. 2013;85(2):206-15.

Nachreichung Takeda, nach mündlicher Anhörung

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einführung</p> <p>In der mündlichen Anhörung zum bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin am 8. November, hat Takeda angeboten eine Aufstellung zur Anwendung der Anhebungsregel für alle patientenrelevanten Endpunkte nachzureichen. Sofern nicht anders angegeben, stammen alle Ergebnisse aus dem Dossier Modul 4.</p> <p>Im Folgenden wird dargelegt, dass nur für die Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „CR bei Patienten mit B-Symptomen“ alle Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel gemäß IQWiG vorliegen. Für alle anderen Endpunkte ist mindestens ein Kriterium nicht erfüllt.</p>	
<p>Testprozedur der Anhebungsregel</p> <p>Bei der Anhebungsregel wird die folgend dargestellte Testprozedur durchlaufen. Diese entstammt dem IQWiG-Arbeitspapier GA18-01 „Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen“ in Abschnitt 4.1, wobei Schritt 5 durch den in Abschnitt 5.2.2 beschriebenen Test auf einen Effekt in der Zielpopulation (ZP) mit einem erhöhten Signifikanzniveau von 0,15 ersetzt wird (1). Da es sich hierbei um denselben Test wie in Schritt 1 handelt, folgt daraus, dass ein p-Wert von $>0,15$ in Schritt 1 bereits einen Erfolg der Anhebungsregel in Schritt 5 ausschließt, da das Signifikanzniveau von 0,15 nicht unterschritten werden kann.</p> <p>Schritt 1:</p> <p>Es wird 2-seitig getestet, ob für die ZP ein statistisch signifikanter Effekt zum Niveau 0,05 vorliegt.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Falls ja: Die Nullhypothese (H0) wird abgelehnt und die Testprozedur stoppt.• Falls nein: Führe Schritt 2 durch. <p>Schritt 2:</p> <p>Es wird 2-seitig getestet, ob für die Gesamtstudienpopulation (SP) ein statistisch signifikanter Effekt zum Niveau 0,05 vorliegt.</p> <ul style="list-style-type: none">• Falls ja: Führe Schritt 3 durch.• Falls nein: H0 wird nicht abgelehnt und die Testprozedur stoppt. <p>Schritt 3:</p> <p>Es wird geprüft, ob die Effektschätzungen von ZP und Nicht-Zielpopulation (nZP) dieselbe Effektrichtung aufweisen.</p> <ul style="list-style-type: none">• Falls ja: Führe Schritt 4 durch.• Falls nein: H0 wird nicht abgelehnt und die Testprozedur stoppt. <p>Schritt 4:</p> <p>Es wird getestet, ob zwischen ZP und nZP eine statistisch signifikante Interaktion zum Niveau 0,05 vorliegt.</p> <ul style="list-style-type: none">• Falls ja: H0 wird nicht abgelehnt und die Testprozedur stoppt.• Falls nein: Führe Schritt 5 durch. <p>Schritt 5:</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es wird 2-seitig getestet, ob für die ZP ein statistisch signifikanter Effekt zum Niveau 0,15 vorliegt.</p> <ul style="list-style-type: none"> Falls ja: Die Nullhypothese (H0) wird abgelehnt, es liegt ein statistisch signifikanter Effekt in der ZP vor. Die Anhebungsregel hatte Erfolg. Falls nein: H0 wird nicht abgelehnt und die Testprozedur stoppt. 	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Brentuximab Vedotin nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
<p><u>Ergebnisse der Überprüfung auf Anwendbarkeit der Anhebungsregel</u></p> <p>In der nachfolgenden Tabelle 1 werden die beschriebenen Schritte für die Anwendung der Anhebungsregel für die einzelnen Endpunkte der Tabelle 32 der Nutzenbewertung durchgeführt (2). Sollte der p-Wert in Schritt 1 oberhalb des Signifikanzniveaus von Schritt 5 liegen (Signifikanzniveau 0,15), wird die Weiterverfolgung der Testprozedur obsolet, da eine Signifikanz in Schritt 5 nicht erreicht werden kann.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Brentuximab Vedotin nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Tabelle 9: Überprüfung der Anwendbarkeit der Anhebungsregel für alle bewertungsrelevanten Endpunkte

Endpunkt	Schritt 1	Schritt 2	Schritt 3	Schritt 4	Schritt 5
Mortalität					
Gesamtüberleben	p-Wert 0,053 → Schritt 2	p-Wert 0,0424 → signifikant	Effekte gleichgerichtet (HR 0,66 bzw. 0,76)	Keine Interaktion (p-Wert 0,4916)	p-Wert 0,053 signifikant bezüglich

Endpunkt	Schritt 1	Schritt 2	Schritt 3	Schritt 4	Schritt 5
					Signifikanzniveau 0,15
Morbidität					
CR zu EoT; Subgruppe Patienten mit sALCL und B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn	p-Wert 0,1202 → Schritt 2	p-Wert 0,0449 → signifikant	Effekte gleichgerichtet (RR 1,32 bzw. 1,37)	Keine Interaktion (p-Wert 0,9334)	p-Wert 0,1202 signifikant bezüglich Signifikanzniveau 0,15
Rezidivfreies Überleben gemäß Prüfpersonal	p-Wert 0,7573 → Schritt 2	Der p-Wert schließt einen Erfolg der Anhebungsregel spätestens in Schritt 5 aus (Nichtsignifikanz zum Signifikanzniveau 0,15) → Abbruch			
Ereignisfreies Überleben gemäß Prüfpersonal	p-Wert 0,0034 → Abbruch				
EQ-5D-VAS	p-Wert 0,7942 → Schritt 2	Der p-Wert schließt einen Erfolg der Anhebungsregel spätestens in Schritt 5 aus (Nichtsignifikanz zum Signifikanzniveau 0,15) → Abbruch			
EORTC QLQ-C30 - Skala Fatigue	p-Wert 0,3153 → Schritt 2	Der p-Wert schließt einen Erfolg der Anhebungsregel spätestens in Schritt 5 aus (Nichtsignifikanz zum Signifikanzniveau 0,15) → Abbruch			
EORTC QLQ-C30 - Skala Schmerz	p-Wert 0,0480 → Abbruch				
EORTC QLQ-C30 - Skala Übelkeit und Erbrechen	p-Wert 0,0076 → Abbruch				

Endpunkt	Schritt 1	Schritt 2	Schritt 3	Schritt 4	Schritt 5
EORTC QLQ-C30 - Item Dyspnoe	p-Wert 0,5702 → Schritt 2	Der p-Wert schließt einen Erfolg der Anhebungsregel spätestens in Schritt 5 aus (Nichtsignifikanz zum Signifikanzniveau 0,15) → Abbruch			
EORTC QLQ-C30 - Item Appetitverlust	p-Wert 0,1729 → Schritt 2	Der p-Wert schließt einen Erfolg der Anhebungsregel spätestens in Schritt 5 aus (Nichtsignifikanz zum Signifikanzniveau 0,15) → Abbruch			
EORTC QLQ-C30 - Item Schlaflosigkeit	p-Wert 0,7425 → Schritt 2	Der p-Wert schließt einen Erfolg der Anhebungsregel spätestens in Schritt 5 aus (Nichtsignifikanz zum Signifikanzniveau 0,15) → Abbruch			
EORTC QLQ-C30 - Item Obstipation	p-Wert 0,3101 → Schritt 2	Der p-Wert schließt einen Erfolg der Anhebungsregel spätestens in Schritt 5 aus (Nichtsignifikanz zum Signifikanzniveau 0,15) → Abbruch			
EORTC QLQ-C30 - Item Diarrhö	p-Wert 0,0134 → Abbruch				
FACT/GOG-Ntx	p-Wert 0,1021 → Schritt 2	Auch bei statistischer Signifikanz in Schritt 5 würde sich keine klinische Relevanz mittels Hedges g (85%-Konfidenzintervall) ergeben → Abbruch			
Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 - Globale Skala allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität	p-Wert 0,6143 → Schritt 2	Der p-Wert schließt einen Erfolg der Anhebungsregel spätestens in Schritt 5 aus (Nichtsignifikanz zum Signifikanzniveau 0,15) → Abbruch			
EORTC QLQ-C30 - Skala physische Funktion	p-Wert 0,6719 → Schritt 2	Der p-Wert schließt einen Erfolg der Anhebungsregel spätestens in Schritt 5 aus (Nichtsignifikanz zum Signifikanzniveau 0,15) → Abbruch			

Endpunkt	Schritt 1	Schritt 2	Schritt 3	Schritt 4	Schritt 5
EORTC QLQ-C30 - Skala Rollenfunktion	p-Wert 0,1454 → Schritt 2	Auch bei statistischer Signifikanz in Schritt 5 würde sich keine klinische Relevanz mittels Hedges g (85%-Konfidenzintervall) ergeben → Abbruch			
EORTC QLQ-C30 - Skala emotionale Funktion	p-Wert 0,3871 → Schritt 2	Der p-Wert schließt einen Erfolg der Anhebungsregel spätestens in Schritt 5 aus (Nichtsignifikanz zum Signifikanzniveau 0,15) → Abbruch			
EORTC QLQ-C30 - Skala kognitive Funktion	p-Wert 0,2196 → Schritt 2	Der p-Wert schließt einen Erfolg der Anhebungsregel spätestens in Schritt 5 aus (Nichtsignifikanz zum Signifikanzniveau 0,15) → Abbruch			
EORTC QLQ-C30 - Skala soziale Funktion	p-Wert 0,1260 → Schritt 2	Auch bei statistischer Signifikanz in Schritt 5 würde sich keine klinische Relevanz mittels Hedges g (85%-Konfidenzintervall) ergeben → Abbruch			
Nebenwirkungen					
UE NCI-CTCAE-Grad ≥ 3	p-Wert 0,3832 → Schritt 2	Der p-Wert schließt einen Erfolg der Anhebungsregel spätestens in Schritt 5 aus (Nichtsignifikanz zum Signifikanzniveau 0,15) → Abbruch			
SUE	p-Wert 0,3206 → Schritt 2	Der p-Wert schließt einen Erfolg der Anhebungsregel spätestens in Schritt 5 aus (Nichtsignifikanz zum Signifikanzniveau 0,15) → Abbruch			
Therapieabbruch aufgrund von UE	p-Wert 0,05 → Schritt 2	p-Wert 1 → Stopp der Testprozedur			
UE des SMQ Periphere Neuropathie	p-Wert 0,6352 → Schritt 2	Der p-Wert schließt einen Erfolg der Anhebungsregel spätestens in Schritt 5 aus (Nichtsignifikanz zum Signifikanzniveau 0,15) → Abbruch			
UE Grad ≥ 3 des SMQ Periphere Neuropathie	p-Wert 0,3530 → Schritt 2	Der p-Wert schließt einen Erfolg der Anhebungsregel spätestens in Schritt 5 aus (Nichtsignifikanz zum Signifikanzniveau 0,15) → Abbruch			

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
<p><u>Endpunkt Gesamtüberleben</u></p> <p>Die detaillierten Ergebnisse der einzelnen Populationen (ZP, SP, nZP) für den Endpunkt Gesamtüberleben können den folgenden drei Tabellen entnommen werden:</p> <p>In der ersten Tabelle befinden sich die relevanten Berechnungen für Schritt 1 der Testprozedur der Anhebungsregel. Hieraus folgt die Nichtsignifikanz zum Signifikanzniveau 0,05 auf einem Niveau, welches einen Erfolg der Anhebungsregel in Schritt 5 nicht ausschließt.</p> <p><i>Gesamtüberleben; Ergebnisse in der zulassungskonformen Subpopulation der Studie ECHELON-2, Datenschnitt 05.11.2020</i></p> <table border="1" data-bbox="165 751 1187 999"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 751 694 858">Studie ECHELON-2</th> <th data-bbox="694 751 943 858">A+CHP N = 162</th> <th data-bbox="943 751 1187 858">CHOP N = 154</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 858 694 946">Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)</td> <td data-bbox="694 858 943 946">39 (24)</td> <td data-bbox="943 858 1187 946">49 (32)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 946 694 999">Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert</td> <td colspan="2" data-bbox="694 946 1187 999">0,66 [0,433; 1,008]; 0,0530</td> </tr> </tbody> </table> <p>In der zweiten Tabelle befinden sich die relevanten Berechnungen für Schritt 2 der Testprozedur der Anhebungsregel. Hieraus folgt, dass der Effekt in der Studienpopulation mit einem p-Wert von 0,0424 signifikant zum Signifikanzniveau 0,05 ist, sodass die Testprozedur in Schritt 3 übergeht.</p>	Studie ECHELON-2	A+CHP N = 162	CHOP N = 154	Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	39 (24)	49 (32)	Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert	0,66 [0,433; 1,008]; 0,0530		
Studie ECHELON-2	A+CHP N = 162	CHOP N = 154								
Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	39 (24)	49 (32)								
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert	0,66 [0,433; 1,008]; 0,0530									

Gesamtüberleben; Ergebnisse in der Studienpopulation der Studie ECHELON-2, Datenschnitt 05.11.2020; vgl. CSR Addendum Abbildung 4

Studie ECHELON-2	A+CHP N = 226	CHOP N = 226
Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	68 (30)	89 (39)
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert	0,72 [0,53; 0,99]; 0,0424	

Aus der dritten Tabelle kann in Verbindung mit der ersten Tabelle geschlossen werden, dass die Effektrichtungen in der ZP (HR=0,66) und der nZP (HR=0,76) gleichgerichtet sind, sodass die Testprozedur in Schritt 4 übergeht.

Gesamtüberleben; Ergebnisse in der Nicht-Zielpopulation der Studie ECHELON-2, Datenschnitt 05.11.2020; vgl. CSR Addendum Abbildung 6

Studie ECHELON-2	A+CHP N = 64	CHOP N = 72
Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	29 (45)	40 (56)
Hazard Ratio [95%-KI]	0,76 [0,46; 1,23]	

Aus dem bereits mit der Stellungnahme eingereichten Interaktionstest (p-Wert 0,4916) und der daraus folgenden Homogenität von ZP und nZP folgt der Übergang der Testprozedur zu Schritt 5, der dem Schritt 1 entspricht, wobei das Signifikanzniveau hier auf 0,15 angehoben wird. Mit einem p-Wert von 0,053 folgt, dass das Gesamtüberleben signifikant zum Signifikanzniveau 0,15

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ist. Die Anhebungsregel hat somit Erfolg. Es liegt ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil von Brentuximab Vedotin plus CHP vor.	Siehe Ausführungen auf S. 73 ff

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

Endpunkt CR zu EoT; Subgruppe Personen mit sALCL und B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn

In der ersten Tabelle befinden sich die relevanten Berechnungen für Schritt 1 der Testprozedur der Anhebungsregel. Hieraus folgt die Nichtsignifikanz zum Signifikanzniveau 0,05 auf einem Niveau, welches einen Erfolg der Anhebungsregel in Schritt 5 nicht ausschließt.

Vollständige Remission gemäß IRF; zulassungskonforme sALCL-Subpopulation der Studie ECHELON-2, Datenschnitt 15.08.2018

Studie ECHELON-2	A+CHP N = 162	CHOP N = 154
Subgruppe Personen mit sALCL und B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn, N (%)	44 (27)	54 (35)
Patientinnen und Patienten mit CR, n (%)	31 (70)	29 (54)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert	1,29 [0,94; 1,76]; 0,1202	

In der zweiten Tabelle befinden sich die relevanten Berechnungen für Schritt 2 der Testprozedur der Anhebungsregel. Hieraus folgt, dass der Effekt in der Studienpopulation mit einem p-Wert von 0,0449 signifikant zum Signifikanzniveau 0,05 ist, sodass die Testprozedur in Schritt 3 übergeht.

Vollständige Remission gemäß IRF; Studienpopulation der Studie ECHELON-2, Datenschnitt 15.08.2018; vgl. Zusatzanalysen SN Zweitbewertung Tabelle 35.1.2.4.2

Studie ECHELON-2	A+CHP N = 226	CHOP N = 226
------------------	------------------	-----------------

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
Subgruppe Personen mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn, N (%)	63 (28)	72 (32)													
Patientinnen und Patienten mit CR, n (%)	44 (70)	38 (53)													
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert	1,32 [1,01; 1,73]; 0,049														
<p>Aus der dritten Tabelle kann in Verbindung mit der ersten Tabelle geschlossen werden, dass die Effektrichtungen in der ZP (RR=1,29) und der nZP (RR=1,37) gleichgerichtet sind, sodass die Testprozedur in Schritt 4 übergeht.</p> <p>Vollständige Remission gemäß IRF; Nicht-Zielpopulation der Studie ECHELON-2, Datenschnitt 15.08.2018, eigene Berechnung (3)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie ECHELON-2</th> <th>A+CHP N = 64</th> <th>CHOP N = 72</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Subgruppe Personen mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn, N (%)</td> <td>19 (30)</td> <td>18 (25)</td> </tr> <tr> <td>Patientinnen und Patienten mit CR, n (%)</td> <td>13 (68)</td> <td>9 (50)</td> </tr> <tr> <td>Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert</td> <td colspan="2">1,37 [0,79; 2,38] 0,32*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Fishers exakter Test, berechnet mit Stata</p> <p>Aus dem bereits mit der Stellungnahme eingereichten Interaktionstest (p-Wert 0,9334) und der daraus folgenden Homogenität von ZP und nZP folgt der Übergang der Testprozedur zu Schritt 5, der dem Schritt 1 entspricht, wobei das Signifikanzniveau hier auf 0,15 angehoben wird. Mit einem p-Wert von 0,1202 folgt, dass der Endpunkt Vollständige Remission gemäß IRF in der</p>			Studie ECHELON-2	A+CHP N = 64	CHOP N = 72	Subgruppe Personen mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn, N (%)	19 (30)	18 (25)	Patientinnen und Patienten mit CR, n (%)	13 (68)	9 (50)	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert	1,37 [0,79; 2,38] 0,32*		
Studie ECHELON-2	A+CHP N = 64	CHOP N = 72													
Subgruppe Personen mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn, N (%)	19 (30)	18 (25)													
Patientinnen und Patienten mit CR, n (%)	13 (68)	9 (50)													
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert	1,37 [0,79; 2,38] 0,32*														

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Subgruppe der Personen mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn der zulassungskonformen sALCL-Subpopulation der Studie ECHELON-2 signifikant zum Signifikanzniveau 0,15 ist. Die Anhebungsregel hat somit Erfolg.	Siehe Ausführungen auf S. 78 ff.

Endpunkte FACT/GOG-Ntx, EORTC QLQ-C30 - Skala Rollenfunktion und EORTC QLQ-C30 - Skala soziale Funktion

Für die patientenberichtete Endpunkte „FACT/GOG-Ntx“, „EORTC QLQ-C30 - Skala Rollenfunktion“ und „EORTC QLQ-C30 - Skala soziale Funktion“ hätte die Anhebungsregel zwar theoretisch überprüft werden können, allerdings würde sich aus einem statistisch signifikantem Effekt zu einem erhöhten Signifikanzniveau von 0,15 nicht unmittelbar ein klinisch relevanter Effekt ergeben. Dies wäre erst dann der Fall, wenn die Untergrenze des Konfidenzintervalls für das Effektmaß Hedges' g vollständig oberhalb von 0,2 oder die Obergrenze des Konfidenzintervalls für das Effektmaß Hedges' g vollständig unterhalb von -0,2 liegen würde. Da dies für alle der oben genannten Endpunkte auch für das zum erhöhten Signifikanzlevel 0,15 aus Schritt 5 der Testprozedur korrespondierende 0,85-Konfidenzintervall nicht zutrifft, kann ein klinisch relevanter Effekt auch bei Erfolg der Anhebungsregel ausgeschlossen werden, sodass die Anwendung der Anhebungsregel obsolet ist. In der folgenden Tabelle werden die Effektstärken mittels Hedges' g für die drei Endpunkte mit den zugehörigen 0,85-Konfidenzintervallen dargestellt.

Bewertung der klinischen Relevanz mittels Hedges' g auf Basis eines erhöhten Signifikanzlevels von 0,15 gemäß Anhebungsregel in der Studie ECHELON-2; zulassungskonforme sALCL-Population; Datenschnitt 15.08.2018, eigene Berechnung (3)

Studie ECHELON-2	A+CHP N = 162	CHOP N = 154	Hedges' g [85%-KI] für die LS-Mittelwertdifferenz, p-Wert
FACT/GOG-Ntx			
Veränderung zu EoT im Vergleich zu Behandlungsbeginn (%)	134 (83)	108 (70) -1,8 (6,2)	-0,29 [-0,48; -0,10]*; 0,1021

MW (SD)	-3,84 (7,7)	146 (95)	
n (%)		-0,9 (4,7)	
LS-MW (SE)	152 (94)		
	-2,1 (4,7)		
EORTC QLQ-C30 - Rollenfunktion			
Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT n (%)	152 (93,8)	145 (94,2)	-0,17 [-0,34; - 0,00]*; 0,1454
Mittelwert (SD)	6,9 (21,54)	10,6 (21,72)	
EORTC QLQ-C30 - soziale Funktion			
Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT n (%)	153 (94,4)	145 (94,2)	
Mittelwert (SD)	5,9 (20,82)	9,6 (20,98)	-0,18 [-0,34; - 0,01]* 0,1260
*berechnet mit Stata			
Aus den 0,85-Konfidenzintervallen von Hedges' g geht hervor, dass ein klinisch relevanter Effekt auch bei Erfolg der Anhebungsregel und Anwendung des 0,85-Konfidenzintervalls für die Ableitung der klinischen Relevanz nicht nachgewiesen werden kann, sodass die Anwendung der Anhebungsregel für diese Endpunkte obsolet ist.			
Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Brentuximab Vedotin nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.			

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

Endpunkt Personen mit ≥ 1 UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte

In der folgenden Tabelle befinden sich die relevanten Berechnungen für Schritt 1 der Testprozedur der Anhebungsregel. Hieraus folgt die Nichtsignifikanz zum Signifikanzniveau 0,05 auf einem Niveau, welches einen Erfolg der Anhebungsregel in Schritt 5 nicht ausschließt.

Ergebnisse für den Endpunkt „Personen mit ≥ 1 UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“ in der Studie ECHELON-2; zulassungskonforme sALCL-Sicherheitspopulation; Datenschnitt 15.08.2018

Studie ECHELON-2	A+CHP N = 160	CHOP N = 154	RR [95%-KI]; p-Wert
Personen mit mindestens einem UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	6 (4)	14 (9)	0,40 [0,15; 1,05]; 0,0500

In der zweiten Tabelle befinden sich die relevanten Berechnungen für Schritt 2 der Testprozedur der Anhebungsregel. Hieraus folgt, dass der Effekt in der Studienpopulation mit einem p-Wert von 1 nicht signifikant zum Signifikanzniveau 0,05 ist, sodass die Testprozedur stoppt und die Anhebungsregel keinen Erfolg hat.

Ergebnisse für den Endpunkt „Personen mit mindestens einem UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte“ in der Studie ECHELON-2; gesamte Sicherheitspopulation; Datenschnitt 15.08.2018; eigene Berechnung (3)

Studie ECHELON-2	A+CHP N = 223	CHOP N = 226	RR [95%-KI]; p-Wert
Personen mit mindestens einem UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	14 (6)	15 (7)	0,95 [0,47; 1,91]; 1*

*Fishers exakter Test, berechnet mit Stata

Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Brentuximab Vedotin nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Ergänzende Darstellung der Prüfergebnisse für die Anwendung der Anhebungsregel für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und schwere unerwünschte Ereignisse (≥Grad 3) nach SOC und PT</u></p> <p>Ergänzend werden in den folgenden Tabellen 2 und 3 die Prüfergebnisse für die Anwendung der Anhebungsregel für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und schwere unerwünschte Ereignisse (≥ CTCAE Grad 3) nach SOC und PT dargestellt. Diese sind in der Tabelle 32 der Nutzenbewertung nicht enthalten, werden aber dennoch der Vollständigkeit halber hier aufgeführt. Hieraus ist zu ersehen, dass die Testprozedur entweder in Schritt 1 stoppt oder aber der p-Wert einen Erfolg der Anhebungsregel in Schritt 5 ausschließt, da dieser auch oberhalb des dann anzuwendenden Signifikanzniveaus von 0,15 liegt. Eine Analyse der UE nach SOC/PT aller Schweregrade wird aufgrund der teilweise unklaren oder nicht-gegebenen Patientenrelevanz verzichtet.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Brentuximab Vedotin nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Tabelle 10: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT in der Studie ECHELON-2; zulassungskonforme Sicherheitspopulation; Datenschnitt 15.08.2018

	Brentuximab Vedotin plus CHP		Kontrolltherapie (CHOP)		Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)		Prüfergebnis für die Anhebungsregel
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert ^a	
Patienten mit ≥1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis	160	52 (33)	154	57 (37)	0,865 [0,65; 1,15]	0,3206	Der p-Wert schließt einen Erfolg der Anhebungsregel spätestens in Schritt 5 aus (Nichtsignifikanz zum Signifikanzniveau 0,15) → Abbruch
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Febrile Neutropenie	160 160	20 (13) 14 (9)	154 154	20 (13) 12 (8)	0,957 [0,54; 1,69] 1,135 [0,55; 2,34]	0,8792 0,7315	
SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) PT Anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen)	160 160	2 (1) 0	154 154	13 (8) 11 (7)	0,147 [0,03; 0,63] 0,000 [-; -]	0,0024 0,0005	p-Wert signifikant → Stopp der Testprozedur

Tabelle 11: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (\geq Grad 3) nach SOC und PT in der Studie ECHELON-2; zulassungskonforme Sicherheitspopulation; Datenschnitt 15.08.2018

	Brentuximab Vedotin plus CHP		Kontrolltherapie (CHOP)		Brentuximab Vedotin plus CHP vs. Kontrolltherapie (CHOP)		Prüfergebnis für die Anhebungsregel
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert ^a	
Patienten mit \geq 1 schwerem unerwünschtem Ereignis (SUE)	160	94 (59)	154	98 (64)	0,925 [0,78; 1,10]	0,3832	Der p-Wert schließt einen Erfolg der Anhebungsregel spätestens in Schritt 5 aus (Nichtsignifikanz zum Signifikanzniveau 0,15) → Abbruch
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	160	75 (47)	154	71 (46)	1,018 [0,80; 1,29]	0,8824	
PT Neutropenie	160	54 (34)	154	53 (34)	0,988 [0,73; 1,35]	0,9393	
PT Febrile Neutropenie	160	20 (13)	154	16 (10)	1,209 [0,66; 2,22]	0,5400	
PT Anämie	160	17 (11)	154	14 (9)	1,115 [0,57; 2,16]	0,7481	
PT Leukopenie	160	9 (6)	154	9 (6)	0,962 [0,38; 2,41]	0,9349	
SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	160	2 (1)	154	16 (10)	0,119 [0,03; 0,49]	0,0004	p-Wert signifikant → Stopp der Testprozedur
PT Anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen)	160	0	154	12 (8)	0,000 [-; -]	0,0002	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Untersuchung der statistischen Eigenschaften von Verfahren zur Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf Teilpopulationen, IQWiG-Berichte - Nr. 638, 2018. Available from: https://www.iqwig.de/download/ga18-01_uebertragbarkeit-von-studienergebnissen-auf-teilpopulationen_arbeitspapier_v1-0.pdf, letzter Zugriff am 12.10.2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom) vom 1. Oktober 2021; 2021. Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/709/#nutzenbewertung>, letzter Zugriff am 01.10.2021.
3. Takeda GmbH. Zusatzanalysen Nachreichung 2021.

5.2 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	21.10.2021
Stellungnahme zu	Brentuximab Vedotin (Adcetris)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch

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 1. Oktober 2021 eine erneute Nutzenbewertung zu Brentuximab Vedotin (Adcetris) von Takeda GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Brentuximab Vedotin ist u. a. zugelassen in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (sALCL).</p> <p>In der ersten Nutzenbewertung sah der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und befristete seinen Beschluss aufgrund der noch laufenden Studie ECHOLON-2. In der zusammenfassenden Darstellung sieht die G-BA-Geschäftsstelle positive Effekte beim ereignisfreien Überleben. Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte (z.B. Vollständige Remission, Objektive Ansprechrate, PFS) nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss der Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p>	<p>Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Progression, dem Tod jeglicher Ursache oder dem Erhalt einer antineoplastischen Folgetherapie zur Behandlung einer Lymphom-Resterkrankung. Die Endpunktkomponente Progression wurde gemäß den revidierten</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und vor dem Hintergrund der Therapiesituation einer multiresistenten Infektionskrankheit auch vom besonderen gesellschaftlichen Stellenwert. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA 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>Ansprechkriterien für maligne Lymphome nach Cheson et al. (2007) erfasst.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Endpunkt PFS zugunsten von A + CHP.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben.</p> <p>Die vorliegende Operationalisierung des Endpunktes PFS ist nicht geeignet, das Scheitern einer potentiellen Heilung abzubilden. Es ist unklar ob auch Rezidive in der Einzelkomponente Krankheitsprogression erfasst wurden. Zudem wurden durch die vorliegende Operationalisierung nicht alle Ereignisse erhoben, die das Scheitern eines möglichen kurativen Therapieausgangs darstellen.</p> <p>Die Erhebung der Morbiditätskomponente Progression erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den Cheson-Kriterien). Somit basiert die Erhebung des Ansprechens auf asymptomatischen Befunden und wird als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p> <p>Der Endpunkt vollständige Remission (CR) ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR verbunden mit einer für die Patientin bzw. den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. In der Studie ECHELON-2 wurde der Endpunkt CR anhand der Cheson-Kriterien von 2007 durch Untersuchungen des Blutes und Knochenmarks präspezifiziert. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern auf Basis von Laboruntersuchungen. Eine Validierung der CR als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte, z.B. Mortalität, liegt nicht vor. Deshalb wird die CR in der vorliegenden Bewertung als Endpunkt unklarer Relevanz eingestuft und nur ergänzend dargestellt. Es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.</p> <p>Im Dossier wird zusätzlich die CR bei Personen mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn dargestellt, die post-hoc ausgewertet wurde. Für die Nutzenbewertung wird der Endpunkt CR bei Patientinnen und Patienten mit B-Symptomatik zu Studienbeginn als patientenrelevant bewertet, da</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>damit eine Symptomabnahme verbunden war. In der Studie ECHELON-2 wiesen zu Studienbeginn lediglich 27 % der Interventionsgruppe bzw. 35 % der Kontrollgruppe der Erwachsenen mit sALCL eine B-Symptomatik auf, was die Aussagesicherheit verringert.</p> <p>Für die im Dossier vorgelegte Analyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Mit seiner schriftlichen Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer für den Endpunkt CR bei Patientinnen und Patienten mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn eine Auswertung unter Anwendung der Anhebungsregel des IQWiG vor². Es wird auf die Ausführungen zum Endpunkt Gesamtüberleben verwiesen. Da nicht eindeutig ist, inwieweit die inhaltlichen Voraussetzungen für die Anwendung der Anhebungsregel erfüllt sind, wird diese auch für den vorliegenden Endpunkt nicht herangezogen.</p> <p>Zum Endpunkt nachhaltige CR siehe Ausführungen auf S. 80 ff.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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:

5.3 Stellungnahme der DGHO

Datum	Brentuximab Vedotin
Stellungnahme zu	Adcetris
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																							
<p>Dieses Verfahren zum Einsatz von Brentuximab Vedotin (Adcetris®) in der Erstlinientherapie von Patient*innen mit systemischem, anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) in Kombination mit Doxorubicin, Cyclophosphamid und Prednison (CHP) wird nach Ablauf der im ersten Verfahren gesetzten Frist durchgeführt. Brentuximab Vedotin hat den Status eines Medikamentes zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug). Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="163 762 1368 967"> <thead> <tr> <th></th> <th>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>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	-	beträchtlich	Hinweis	-	-						
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA																				
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																			
-	-	beträchtlich	Hinweis	-	-																			
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Für die Beurteilung des Zusatznutzens liegen weiterhin die Daten der multizentrischen, randomisierten, offenen Studie ECHELON-2 zum Vergleich von Cyclophosphamid / Doxorubicin / Prednison + Brentuximab Vedotin (CHP+BV) gegenüber Cyclophosphamid / Doxorubicin / Prednison + Vincristin (CHOP) vor. Entsprechend der Zulassung wurden für die frühe Nutzenbewertung die Daten aus ECHELON-2 für die Patient*innen mit ALCL ALK+ und einem IPI Score ≥ 2 sowie Patient*innen mit ALCL ALK- ausgewertet. Basis des jetzt vorgelegten Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers ist der finale Datenschnitt vom 5. November 2020. Die Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst. 																								

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
<p>Tabelle 2: Brentuximab Vedotin in der Erstlinientherapie des ALCL</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patient*innen</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>CRR²</th> <th>PFÜ⁴ (HR³)</th> <th>ÜL⁵ (HR³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Horwitz, 2019 [1], Dossier</td> <td>sALCL - ALK+ - ALK-</td> <td>CHOP⁶</td> <td>CHP⁶ + Brentuximab Vedotin</td> <td>316</td> <td>53 vs 71⁷ p = 0,0004</td> <td>54,2 vs 55,7 0,59⁸ p = 0,0031</td> <td>73 vs 80,0 0,66 p = 0,0530</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N – Anzahl Patient*innen; ² CRR – Rate kompletter Remissionen; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit, in % nach 3 Jahren; ⁶ C- Cyclophosphamid, H - Doxorubicin, P - Prednison; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio für Neue Therapie;</p> <ul style="list-style-type: none"> • CHP+BV führte gegenüber CHOP zu einer Steigerung der Rate kompletter Remissionen, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Steigerung der Überlebensrate nach 3 Jahren. Für die Steigerung der Überlebensrate ergibt sich beim finalen Datenschnitt ein Wert von p=0,0530. Das ereignisfreie Überleben wird durch CHP+BV signifikant gegenüber CHOP verlängert (HR 0,63; p=0,0034). • Die auf dem Jahreskongress der European Society of Hematology (EHA) im Juli 2021 präsentierten 5-Jahres-Daten bestätigen die Nachhaltigkeit der Ergebnisse [2]. • Die Rate schwerer Nebenwirkungen war in den beiden Studienarmen fast gleich hoch. • Bei der Erfassung der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. 				Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CRR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ³)	Horwitz, 2019 [1], Dossier	sALCL - ALK+ - ALK-	CHOP ⁶	CHP ⁶ + Brentuximab Vedotin	316	53 vs 71 ⁷ p = 0,0004	54,2 vs 55,7 0,59 ⁸ p = 0,0031	73 vs 80,0 0,66 p = 0,0530	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Brentuximab Vedotin nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CRR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ³)													
Horwitz, 2019 [1], Dossier	sALCL - ALK+ - ALK-	CHOP ⁶	CHP ⁶ + Brentuximab Vedotin	316	53 vs 71 ⁷ p = 0,0004	54,2 vs 55,7 0,59 ⁸ p = 0,0031	73 vs 80,0 0,66 p = 0,0530													

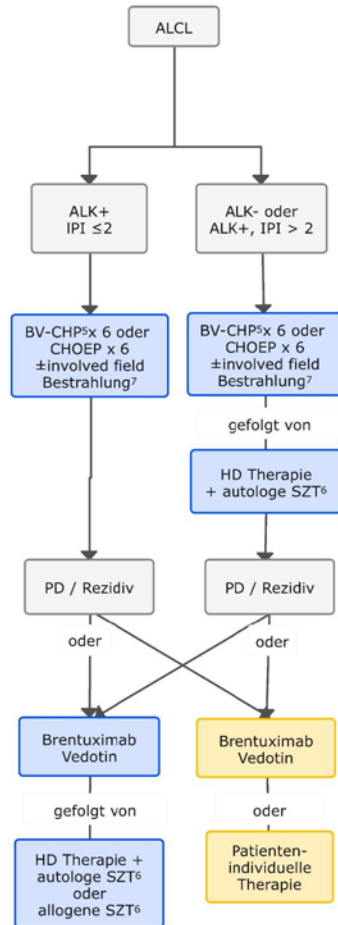
Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Kontrollarm mit CHOP entspricht vor allem bei jüngeren Patient*innen nicht dem deutschen Versorgungstext. Hier wird eine Chemotherapie mit CHOEP (CHOP + Etoposid) empfohlen, siehe unser aktueller Algorithmus in Abbildung 1 [3]:</p> <p>Abbildung 1: Therapiealgorithmus bei Patient*innen mit ALCL [3]</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)



Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>⁶ als Hochdosistherapie in erster Remission (CR1 oder PR1) wird eine HD mit autologer SZT empfohlen, für eine allogene SZT gibt es in dieser Situation derzeit keine unterstützenden Daten. In CR2 oder PR2 sollte für Geeignete die allogener SZT angestrebt werden, die autologe SZT nur bei Chemotherapie-sensitiver Erkrankung.</p> <p>⁷ involved field Bestrahlung: Einsatz nach individueller Entscheidung. Hinsichtlich der generellen Rolle und bzgl. des Zeitpunktes im Kontext einer autologen Transplantation gibt es keine gesicherten Evidenzen. Im Falle einer autologen Transplantation ist die Bestrahlung vor oder nach der Transplantation möglich.</p> <p>Wir gehen aufgrund von Metaanalysen davon aus, dass CHOEP (CHOP + Etoposid) zu einer höheren Rate des ereignisfreien Überlebens als CHOP führt. Mangels direkt vergleichender Studien werden die beiden Therapieregime CHP+BV und CHOEP als Optionen für die Erstlinientherapie empfohlen.</p> <p>Die Datenlage und unsere Einschätzung haben sich gegenüber dem vorherigen Verfahren und unserer Stellungnahme vom Oktober 2021 nicht substantiell geändert [4].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung zu Brentuximab Vedotin nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DHGO

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:	

Literaturverzeichnis

1. Hopfinger G et al.: Periphere T-Zell-Lymphome. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Juni 2021.
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/periphere-t-zell-lymphome/@@guideline/html/index.html>
2. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet 393:229-240, 2019. [DOI:10.1016/S0140-6736\(18\)32984-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32984-2)
3. Domenech ED, O'Connor OA, Pro B, et al.: Echelon-2, 5-year results of a randomised, double-blind, phase 3 study of frontline Brentuximab Vedotin + CHP vs CHOP in patients with CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. EHA EP506, 2021.
<https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/325266/eva.domingo.domnech.echelon-2.28nct0177715229.5-year.results.of.a.randomised.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dbrentuximab+vedotin>
4. https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/brentuximab_vedotin/brentuximab-vedotin-alcl-dgho-stellungnahme-20201006.pdf

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Brentuximab Vedotin (D-709)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 8. November 2021

von 15:58 Uhr bis 16:55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda GmbH**:

Herr Ackermann

Herr Dr. Petschulies

Herr Dr. Müller-Löbnitz

Herr Dr. Hahn

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Reimer

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:58 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Anhörung zu Brentuximab Vedotin, angewendet in Kombination mit CHP zur Behandlung des sALCL. Wir haben als Basis für die heutige Anhörung die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. Oktober 2021, weil wir wieder im Bereich einer Orphan-Zulassung diskutieren. Stellungnahmen zu dieser Dossierbewertung haben abgegeben zum einen Takeda GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Für Takeda sind zugeschaltet Herr Ackermann, Herr Dr. Petschulies, Herr Dr. Müller-Löbnitz und Herr Dr. Hahn, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann – Herr Professor Dr. Reimer ist noch nicht zugeschaltet – sowie für den vfa Herr Dr. Rasch.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Gesichtspunkte zum Wirkstoff in dem hier konkret zu diskutierenden Anwendungsgebiet und zur Dossierbewertung vom 1. Oktober zusammenzufassen. Dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Ackermann, bitte schön.

Herr Ackermann (Takeda): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren des Gremiums! Es freut uns sehr, heute zur Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin Stellung zu nehmen. Bevor ich beginne, möchte ich Ihnen kurz meine Kollegen vorstellen, die mit mir heute an der Anhörung teilnehmen, sowie unsere örtlichen Gegebenheiten. Wir befinden uns zu viert in einem Meetingraum der Firma Takeda in Berlin und sind über ein gemeinsames Mikro zugeschaltet. Aufgrund der aktuellen Lage und internen Richtlinien werden wir heute mit einem Mund-Nasen-Schutz teilnehmen. Im Sinne der besseren Verständlichkeit werden wir diesen beim Sprechen abnehmen. Direkt neben mir sitzt Herr Dr. Marco Petschulies. Er ist Apotheker und als HTA-Manager maßgeblich für die Erstellung des Dossiers verantwortlich. Mir gegenüber sitzt Herr Dr. Christoph Müller-Löbnitz. Er ist Arzt und war für das Medical Writing und die medizinischen Inhalte zuständig. Herr Dr. Andreas Hahn, ganz links im Raum, ist Mathematiker und hat die Durchführung der statistischen Analysen betreut. Mein Name ist Peter Ackermann. Ich leite die Abteilung Market Access der Onkologie bei Takeda in Deutschland.

Schon seit 2012 wurde Brentuximab Vedotin in der Behandlung des systemischen anaplastischen großzelligen Lymphoms, kurz sALCL, angewendet und hat sich als Behandlungsstandard etabliert. Die Erfahrungen mit Brentuximab Vedotin in der Praxis bestätigen seither die hohe Wirksamkeit und die sichere Anwendung.

Heute geht es um die erneute Nutzenbewertung des Anwendungsgebiets nach Ablauf der Befristung. In Bezug auf die vorliegende Nutzenbewertung würden wir heute gerne auf drei Punkte näher eingehen. Punkt eins: die hochwertige Evidenz der ECHOLON-2-Studie und deren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Punkt zwei: den beträchtlichen Zusatznutzen im ereignisfreien Überleben. Punkt drei: die zusätzlichen Analysen zum Gesamtüberleben, die einen Überlebensvorteil aufzeigen.

Punkt eins. Die Nutzenbewertung basiert auf der hochwertigen Evidenz der doppelblinden randomisierten, aktiv kontrollierten Doppeldummy-Parallelgruppenstudie ECHELON-2 mit Vergleich zur Kombinationschemotherapie CHOP. In der Erstbewertung zum vorliegenden Anwendungsgebiet bewertete der G-BA Brentuximab Vedotin im Vergleich zu CHOP. Er wies aber auf eine vermeintliche Unsicherheit der Studie hin, da das im Kontrollarm eingesetzte CHOP-Regime für den größeren Teil der von der Studie umfassten Patientenpopulation – Patienten unter 60 Jahren – nicht dem derzeit als allgemein anerkannten

Behandlungsstandard entspreche. Dies trifft aus Sicht von Takeda auf Basis der vorliegenden und auch der vom G-BA dazu vorgebrachten Evidenz nicht zu. Unserer Ansicht nach ist die Kombinationstherapie CHOP auf Grundlage der vorliegenden Evidenz ohne Einschränkung für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet. Auch der G-BA hat bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen des Beratungsgesprächs sowohl CHOP als auch CHOEP als gleichermaßen geeignete zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Für einen Wirksamkeitsunterschied zwischen CHOP und CHOEP liegt keine valide Evidenz vor. In den Tragenden Gründen der Erstbewertung verwies der G-BA auf eine retrospektive Analyse, in der ein Vorteil von CHOEP gegenüber CHOP für einen Teil der Patienten hinsichtlich des Endpunkts EFS postuliert wurde. EFS wurde dabei aber unabhängig von der Bezeichnung vergleichbar mit dem Endpunkt PFS in der Studie ECHELON-2 operationalisiert, welcher vom G-BA als nicht patientenrelevant erachtet wird. Zudem bleiben unerwünschte Ereignisse durch den Zusatznutzen von Etoposid in der Bewertung der Unterschiede unberücksichtigt. In Deutschland ist CHOP ein maßgeblicher Behandlungsstandard. Es gibt keine vergleichende Evidenz zwischen CHOP und CHOEP, die einen patientenrelevanten Vorteil für CHOEP bestätigt. Eine Herabstufung der Aussagesicherheit der ECHELON-2-Studie ist somit nicht gerechtfertigt.

Punkt zwei, der beträchtliche Zusatznutzen beim Endpunkt EFS. Die Ergebnisse zum finalen Datenschnitt der ECHELON-2-Studie zeigen, dass mit Brentuximab Vedotin plus CHP die Heilung des sALCL häufiger möglich ist. Der Vorteil im patientenrelevanten Endpunkt EFS, der im vorliegenden kurativen Therapieansatz das Scheitern des Heilungsversuchs bestmöglich abbildet, verfestigte sich im finalen Datenschnitt. Patienten können mit Brentuximab Vedotin ein um nahezu vier Jahre verlängertes ereignisfreies Überleben erreichen. Unter Berücksichtigung der nur selten auftretenden Spätrezidive in der Indikation und einer medianen Nachbeobachtungszeit von über vier Jahren ist dieses Ergebnis umso bemerkenswerter. Die Erhebung aller Endpunktkomponenten war, wie in der Stellungnahme dargelegt, valide und unterlag keiner Verzerrung durch Folgetherapien oder weitere Aspekte. Das Hazard Ratio beträgt 0,63 mit einem oberen Konfidenzintervall von 0,86 und begründet einen Zusatznutzen beträchtlichen Ausmaßes.

Punkt drei, der Vorteil im Gesamtüberleben. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zeigen in der Gesamtbetrachtung einen überzeugenden Vorteil von Brentuximab Vedotin plus CHP. Der absolute Unterschied zwischen den Studienarmen bei der Anzahl der Todesfälle blieb seit dem letzten Datenschnitt gleich. Jeweils fünf zusätzliche Todesfälle wurden verzeichnet, und auch das Effektmaß zwischen den Armen blieb identisch. Im Dossier und in der Stellungnahme wurden weitere Analysen zum Gesamtüberleben präsentiert, um dem Umstand einer deutlich reduzierten Power durch geringere Ereigniszahlen in Subpopulationen und deren ungleiche Verteilung auf die Strata der bewertungsrelevanten sALCL-Teilpopulation und der damit einhergehenden reduzierten Aussagekraft zu begegnen.

Wir zeigen die Probleme der stratifizierten OS-Analyse auf und stellen eine Alternative mit höherer Aussagekraft vor. Zudem erörtern wir die vom IQWiG vorgeschlagene Anhebungsregel für das Signifikanzniveau an konkreten Beispielen. Die vorgelegten Analysen bestätigen den Vorteil im Gesamtüberleben und sollten in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden.

In der Gesamtabwägung stehen damit der beträchtlichen Überlegenheit von Brentuximab Vedotin in der Wirksamkeit keine Nachteile in der Verträglichkeit und Lebensqualität gegenüber. CHOP stellt für die unbehandelten Patienten auf Basis der vorliegenden Evidenz einen klinischen Standard dar, der breite Anwendung in der Versorgung findet. Die Studie ECHELON-2 ist somit ohne Einschränkung geeignet, um einen Zusatznutzen für die bewertungsgegenständliche Population abzuleiten. Die Ergebnisse der ECHELON-2-Studie belegen klinisch relevante, statistisch signifikante Vorteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wir freuen uns auf die folgende Diskussion und stehen für Ihre Fragen sehr gerne zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Ackermann, für diese Einführung. – Ich frage noch einmal in die Runde: Herr Professor Reimer, sind Sie mittlerweile zugeschaltet? – Nein, keine Rückmeldung. Dann geht meine Frage an die Kliniker an Herrn Professor Wörmann. Wir haben gerade die Einführung von Herrn Ackermann gehört. Herr Professor Wörmann, wie beurteilen Sie die Nachhaltigkeit der mit der Kombination aus Brentuximab Vedotin und CHP erzielten Behandlungsergebnisse auch im Vergleich zum CHOP-Therapie-Regime? Ist es in der Tat so, dass CHOP die alternative Therapie darstellt? Herr Ackermann hatte darauf rekurriert, während wir in der Dossierbewertung noch Fragezeichen gesetzt hatten. Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank. – Die Geschichte über CHOP vs. CHOEP ist in Deutschland gut 20 Jahre alt. Es gab die Idee, dass man das 1975 etablierte CHOP optimieren könnte. Es gab unendlich viele Diskussionen. Das Intensivste, was dann war, war die Kombination mit sieben Arzneimitteln. Letztlich ist in Deutschland in Studien insgesamt bei aggressivem Lymphom CHOP gegen CHOEP verglichen worden. Nicht in einer randomisierten, sondern in einer retrospektiven Analyse ist 2010 publiziert worden, dass die Therapie mit CHOEP im ereignisfreien Überleben dem CHOP deutlich überlegen war. Mangels großer randomisierter Studien, was in einem einzelnen Land fast nicht möglich gewesen wäre, hat sich daraufhin in Deutschland für die jüngeren Patienten CHOEP etabliert und für die älteren – wegen der Toxizität, die nicht zugemutet werden sollte – CHOP. Das war das, was wir bei der letzten Anhörung hier intensiv diskutiert hatten. Wir haben gesagt: Ja, CHOP ist ein Standard. Ich glaube, dieses Wording kann ich von dem aufgreifen, was in der Einführung gesagt wurde. Man kann aber nicht sagen, dass es der alleinige Standard in Deutschland ist. Der Punkt dabei ist: Da das ereignisfreie Überleben durch CHOEP besser war und bei jüngeren Patienten zumutbar ist, hat sich das etabliert. In dem, was wir als neuen Standard etabliert und in Onkopedia publiziert haben, haben wir ein „oder“ eingeführt. CHOP ist bei uns kein Standard mehr. Das ist entweder CHOEP oder CHP plus Brentuximab Vedotin. Da wirken die Ergebnisse etwa gleich. Das heißt trotzdem, wenn wir das von uns aus miteinander vergleichen würden, dann würden wir nach wie vor nicht sagen, dass es sich ausschließlich bei CHOP um eine mögliche Vergleichstherapie handelt. Wir müssen CHOEP zumindest im Versorgungskontext als solches berücksichtigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Dann würde ich das so im Raum stehen lassen und fragen: Gibt es dazu Anmerkungen? – Herr Petschulies, bitte.

Herr Dr. Petschulies (Takeda): Vielen Dank. – Wir stellen gar nicht in Abrede, dass CHOEP einen Stellenwert in der Versorgung in Deutschland hat. Uns geht es vielmehr darum, aufzuzeigen, dass, basierend auf der vorliegenden Evidenz, die nicht sehr hochwertig ist, es keine Unterschiede zwischen CHOP und CHOEP gibt, die für eine Bevorzugung der einen oder anderen Therapie im Rahmen der Nutzenbewertung sprechen. Im Nutzenbewertungsdossier haben wir detailliert dazu ausgeführt, warum die Kritik des G-BA aus dem Erstverfahren zur Verwendung von CHOP als Komparator eben nicht sachgerecht ist. Vielleicht noch ein paar Punkte dazu. Wie von Herrn Wörmann gerade angesprochen wird in den Tragenden Gründen auf die Publikation von Schmidt et al. von 2010 verwiesen. Darin wird ein Vorteil von CHOEP gegenüber CHOP hinsichtlich des Endpunkts EFS konstatiert. Allerdings entspricht dies einer, wie es in der Studie verwendet wurde, wie Herr Ackermann schon ausgeführt hat, weitestgehenden Operationalisierung von PFS, wie wir sie in der ECHELON-2-Studie gewählt hatten. Dieser Endpunkt wurde vom G-BA als nicht patientenrelevant erachtet, trotz des beträchtlichen Vorteils, den wir für Brentuximab Vedotin gezeigt haben. Es gibt unserer Auffassung nach keine Unterschiede zwischen CHOP und CHOEP bei patientenrelevanten Endpunkten.

Außerdem blieben in der Publikation von Schmidt et al. die unerwünschten Ereignisse völlig unberücksichtigt. Die waren gar nicht Teil der Auswertung. Das ist insbesondere deswegen relevant, weil mit Etoposid eine beträchtliche Toxizität assoziiert ist, Myelosuppressionen, auch Sekundärneoplasien. Zuletzt wurden auch nur für Teile der untersuchten PTCL-Population die EFS-Vorteile gezeigt. Es ist auch nicht korrekt, zu sagen, dass CHOP für den größeren Teil der Studienpatienten nicht den evidenzbasierten Behandlungsstandard abbildet, ganz im Gegenteil. Nur 35 bzw. 32 Prozent der sALCL-Patienten in der ECHELON-2-Studie waren unter 60 Jahre alt und hatten keinen erhöhten LDH-Wert zur Baseline, und nur 30 bzw. 32 Prozent waren ALK-positiv. Das sind genau die beiden Teilpopulationen, für die es den EFS-Vorteil gab. Es ist also nicht die Mehrheit. An der ECHELON-2-Studie waren renommierte deutsche Zentren beteiligt, für die die Behandlung mit CHOP offensichtlich kein Hindernis darstellt.

Zusammenfassend gibt es also keine geeignete Grundlage für die Kritik am Studienkomparator. Die hochwertige Evidenz von Brentuximab gegenüber CHOP sollte unserer Meinung nach ohne Einschränkung berücksichtigt werden.

Abschließend hätte ich noch eine Ergänzung zur Onkopedia-Leitlinie, die Herr Wörmann zitiert hat. Ich möchte auf eine Fußnote hinweisen, die zu dem Diagramm der Erstlinientherapie enthalten ist, in der steht, dass für Patienten, für die eine autologe Stammzelltherapie geeignet ist, Brentuximab Vedotin plus CHP den Standard darstellt, auch wenn in dem Schaubild Brentuximab neben CHOEP steht. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich empfinde es als eine große Ehre, dass die von mir selbst erarbeitete Graphik einschließlich der Fußnoten von Fremden zitiert wird, und freue mich, dass Sie das auswendig gelernt haben. Die Diskussion, die wir dabei haben, ist: Wir müssen sehr vorsichtig sein, dass nicht seitens der pharmazeutischen Industrie ein unterwertiger Arm genutzt wird, um eine neue Therapie positiv darzustellen. Dasselbe haben wir schon beim Hodgkin-Lymphom diskutiert, als die Vergleichstherapie nicht via BEACOPPeskaliert war. Das ist ein kritischer Punkt. Ja, ich sehe natürlich Ihren Punkt, dass die CHOEP-Standardtherapie für uns nicht auf einer randomisierten Studie beruht. Trotzdem ist bei dieser kleinen Gruppe von Patienten alles zu tun, damit die Patienten zum Beispiel in eine transplantable Situation hineinkommen. Da ist EFS ein valider Punkt, den wir hier öfters intensiv dargestellt haben. Ich verstehe, dass Sie sich für die CHOP-Therapie intensiv einsetzen müssen. Aber so, wie wir es jetzt formuliert haben, halten wir CHOEP oder CHP plus Brentuximab zurzeit nebeneinanderstehend als möglichen Standard. Es fehlt allerdings der Vergleich. Deswegen können wir nicht behaupten, dass Brentuximab Vedotin in dieser Kombination einen Vorteil gegenüber CHOEP hätte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Holtkamp, Patientenvertretung, dazu, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Eine ergänzende Frage dazu: Nach welchen Kriterien entscheiden Sie, welches der Regime zum Einsatz kommt?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es geht vor allem nach dem Alter. Bei den jüngeren Patienten, bei denen wir auch bei einer Neutropenie, Etoposid-induziert, mit weniger Nebenwirkungen rechnen würden als bei älteren, würden wir Etoposid eher einsetzen. Vielleicht sollte ich noch dazusagen – vorhin wurde darauf hingewiesen, dass Etoposid eine Sekundärmalignominduktionsrate hätte –: Ja, aber die ist auf keinen Fall höher als die durch Anthracycline, die hierbei als Standard gelten. Von daher ist es ganz schwer voneinander zu trennen, weil sie dieselbe Art von sekundärer Neoplasie machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Nachfrage, Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Wie definieren Sie „jüngere Patienten“? Eher unter 60 oder eher unter 65?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die alte Statistik war: Jünger ist immer das Alter des Vortragenden plus 10 Jahre. Das passt inzwischen nicht mehr so gut. Wir gehen nach dem Allgemeinzustand vor – das wissen Sie besser als ich, Frau Holtkamp –, wir gehen auf keinen Fall nach dem kalendarischen Alter vor, sondern immer nach dem biologischen Alter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bei mir wäre dann CHOP angesagt.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir würden uns bei Ihnen sehr viel Mühe geben. Wahrscheinlich würden wir es sehr individualisiert entscheiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp, Ihre Frage ist beantwortet?

(Frau Dr. Holtkamp: Danke!)

Herr Blindzellner.

Herr Blindzellner: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zur Methodik an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie hatten sowohl in Ihrer schriftlichen Stellungnahme als auch in Ihrem mündlichen Vortrag darauf hingewiesen, dass die ursprünglich geplante stratifizierte Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben hoch verzerrt – wie Sie in der schriftlichen Stellungnahme schreiben – und nur bedingt geeignet sei. Diesen Schluss haben Sie erst jetzt getroffen, soweit ich informiert bin. In der ursprünglichen Nutzenbewertung hatten Sie nur die stratifizierte Analyse dargestellt. Das Problem, das Sie jetzt darstellen, dass weniger Ereignisse eingetreten seien, hatte sich mit der neuen Analyse eher verbessert. Meine Frage ist, warum Sie erst jetzt die Probleme der stratifizierten Analyse erkannt haben oder in den Vordergrund stellen und jetzt zumindest zum Teil eine andere Analyse als Bestätigungsanalyse gewählt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Blindzellner. – Zur Antwort hat sich Herr Dr. Hahn gemeldet.

Herr Dr. Hahn (Takeda): Das Grundproblem der Analyse ist nicht so sehr die Verzerrung in dem Sinne, sondern vor allem die geringe Power dieser Analyse. Sie wissen, dass die Studie grundsätzlich für den Endpunkt PFS geplant wurde, der hier eher so wie EFS operationalisiert war, und das für eine größere Studienpopulation als die, die letztendlich bewertungsrelevant ist, sodass die Power für das Gesamtüberleben von vornherein schon reduziert war. Grundsätzlich geht man in solchen Studien von einer Power von mindestens 80 Prozent aus. Das heißt, die Power war allein dadurch schon deutlich reduziert, dass die Studie nicht für den Endpunkt OS gepowert war. Zusätzlich hatten wir das Problem, dass wir eine Teilpopulation der Studienpopulation bewertet haben, dass aus diesem Grunde noch einmal eine Powerreduzierung eingetreten ist. Diese hat jedoch offensichtlich in der vorhergehenden Bewertung ausgereicht, um einen signifikanten Effekt zu zeigen.

Ich möchte darauf eingehen, was die Power als solche ist. Die Power ist die Wahrscheinlichkeit, einen vorhandenen Effekt in der Indikation durch die Stichprobe, die in der Studie betrachtet wird, nachweisen zu können. Die Power war im vorliegenden Fall bei der stratifizierten Analyse im aktuellen Datenschnitt weniger als 50 Prozent. Das heißt, die Wahrscheinlichkeit, einen vorliegenden Effekt durch die Analyse, durch die Studie zu detektieren, war geringer als letztlich ein Münzwurf. Aus diesem Grunde haben wir uns die adjustierte Analyse angeschaut, die eine Power von etwas über 50 Prozent aufwies und ausreichte, um einen Effekt nachzuweisen. Ich will darauf hinweisen, dass die adjustierte Analyse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 Prozent weiterarbeitet. Das heißt, die Wahrscheinlichkeit, einen Effekt fälschlicherweise zu detektieren, war nicht höher als in der stratifizierten Analyse auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hahn. – Sind Sie damit zufrieden, Herr Blindzellner?

Herr Blindzellner: Ich nehme mit: Es gibt jetzt mehr Ereignisse, also eine höhere Power in der aktuellen Analyse. Der wesentliche Unterschied zwischen dem alten Dossier und dem neuen Dossier ist, dass es jetzt in der ursprünglich geplanten Analyse nicht mehr signifikant war. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hahn.

Herr Dr. Hahn (Takeda): Nicht ganz. Der relative Effekt ist leicht geringer geworden. Der relative Effekt ist in der stratifizierten Analyse von einem Hazard Ratio von 0,65 auf 0,66 gestiegen, wenn ich mich richtig daran erinnere. Auf jeden Fall ist es so, dass die adjustierte Analyse ein Hazard Ratio von 0,65 hat, die stratifizierte von 0,66. Im letzten Dossier war es 0,64; ich weiß es nicht mehr genau. Im Prinzip ist das Niveau des Hazard Ratio gleich geblieben. Wir waren damals schon am Level 50 Prozent Power. 50 Prozent Power heißt, dass Sie reale Effekte nur in jeder zweiten Studie entdecken. Das ist eine Sache, da muss man sich entscheiden, ob man hinnehmen möchte, dass man einen realen Effekt mit einer derart hohen Wahrscheinlichkeit übersehen möchte, oder nicht. Eine Ethikkommission würde eine Studie, die im primären Endpunkt mit 50 Prozent gepowert ist, nicht akzeptieren. Da ist das Minimum 80 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Blindzellner?

(Herr Blindzellner: Passt!)

– Danke schön. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Frage zur Methodik, die sich auch auf das OS bezieht. Sie haben neben der adjustierten Cox-Regressions-Analyse, die Sie nachgereicht haben, sich mit der Anhebungsregel des IQWiG für die Übertragung eines Effekts von der Gesamtpopulation peripheres T-Zell-Lymphom auf die Teilpopulation ALCL auseinandergesetzt. Da ist anders als bei dem, was Sie eben diskutiert haben, tatsächlich erst jetzt mit dieser Bewertung die Bedingung erfüllt, dass in der Teilpopulation der Effekt nicht signifikant ist. Sonst könnte man den nicht anwenden. Das ist eine andere Situation als das, was Sie eben mit Herrn Blindzellner diskutiert haben. Hier würde ich um Folgendes bitten: ob Sie ausführen könnten, inwiefern die Voraussetzungen, die das IQWiG in seinem Paper auf Seite 16 ausführt, im Einzelfall gegeben sind, und zum anderen – das ist wichtig –, ob Sie geprüft haben, ob die Anwendungsregel auch für andere relevante Endpunkte anzuwenden wäre. Denn es gäbe ein Problem, wenn wir die nur für das OS anwenden würden, aber zum Beispiel bei der Safety nicht. Vielleicht würde sich mit Anwendung der Regel, wenn überhaupt die Voraussetzungen gegeben sind – dazu kann ich jetzt nichts sagen –, ein Nachteil zeigen, wenn man auf das Signifikanzniveau von 15 geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Ich sehe, die Frage wird von Herrn Hahn beantwortet. Herr Hahn, bitte.

Herr Dr. Hahn (Takeda): Vielen Dank für die Nachfrage. – Das IQWiG definiert in seinem Whitepaper fünf Schritte für diesen Algorithmus. Es wird verlangt, dass in der Zielpopulation, die wir hier haben, ein statistisch signifikanter Effekt auf dem Niveau von 0,05 nicht vorliegt. Hier hatten wir einen p-Wert von knapp über 0,05. Im nächsten Schritt, falls das so ist, falls der Effekt nicht signifikant ist, würde man in Schritt 2 wechseln und schauen, ob dieser Effekt, in diesem Fall der Endpunkt Gesamtüberleben, in der Studienpopulation statistisch signifikant ist. Nur dann, wenn das gilt, würde man zu Schritt 3 gehen und schauen, ob die Effekte in der Zielpopulation und in der Nichtzielpopulation dieselbe Effektrichtung aufweisen. Falls das richtig ist, würde man zunächst in Schritt 4 testen, ob es eine Interaktion zwischen Zielpopulation und Nichtzielpopulation gibt. Wenn diese nicht vorliegt, das heißt, wenn man keine Interaktion zwischen Zielpopulation und Nichtzielpopulation sieht, würde man in Schritt 5 überprüfen, ob der Effekt in der Zielpopulation, beispielsweise das Gesamtüberleben, signifikant ist mit erhöhtem Signifikanzniveau 0,15.

In unserem Fall ist es beim Gesamtüberleben so, dass wir Schritt 1 für den p-Wert 0,053 hatten; es war nicht signifikant. In der Studienpopulation lag eine Signifikanz vor, Schritt 2, 0,049. Im dritten Schritt müsste man schauen, ob die Effekte gleichgerichtet sind. Das sind sie. In unserer Zielpopulation lag das Hazard Ratio bei 0,66, in der Nichtzielpopulation bei 0,76. Ich möchte kurz anmerken, dass Sie sehen, dass der signifikante Effekt in der Studienpopulation durch die Zielpopulation getrieben ist. In Schritt 4 überprüft man seinen Interaktionseffekt. Er lag nicht vor, er lag deutlich über 0,05. Somit wiederholt man im fünften Schritt im Prinzip den Test virtuell. Das Signifikanzlevel ist nicht mehr 0,05, sondern 0,15. Dann ist klar: Der p-Wert von 0,053 deutet signifikant zum neuen Signifikanzlevel von 0,15.

Letzten Endes ist es so, dass die Anhebungsregel so argumentiert, dass man den Gesamteffekt, die Signifikanz in der Studienpopulation auf die Teilpopulation, die bewertungsrelevant ist, herunterbrechen kann, wenn es keine Interaktion zwischen Zielpopulation und Nichtzielpopulation gibt und die Effekte gleichgerichtet sind.

Wir haben – um zur zweiten Frage zu kommen – diese Anhebungsregel dahin gehend überprüft, ob sie für andere Endpunkte in der Studie anwendbar ist. Wir haben das in der Stellungnahme auch für die Subgruppe der Komplettremission zu EoT, zum Ende der Behandlung, präsentiert. Dort war im Prinzip der Algorithmus genauso durchführbar, wie gerade für das Gesamtüberleben skizziert, also Schritt 1 bis Schritt 5, der p-Wert ursprünglich von 0,12, im Schritt 5 ebenfalls signifikant auf Signifikanzlevel 0,15. Ich habe diese schrittweise Durchführung der Endpunktüberprüfung für alle Endpunkte der Tabelle 32 der Nutzenbewertung vorliegen. Ich bin gern bereit, sie nachzureichen.

Wir haben weiterhin, wie gesagt, alle Endpunkte der Tabelle 32 der Nutzenbewertung – das sind alle nutzenbewertungsrelevanten Endpunkte – durchgeführt. Folgende Punkte: Entweder war es so, dass wir beispielsweise ein ereignisfreies Überleben gemäß Prüfpersonal hatten – dort war der p-Wert deutlich unter 0,05 –, das führt dazu, dass in Schritt 1 die Testprozedur abgebrochen wird, weil wir schon signifikant sind, die Power 50 ausreicht. Bei einem anderen Endpunkt, dem rezidivfreien Überleben, hat man einen p-Wert von 0,75. Das ist deutlich nicht signifikant. Würde man diese Schritte durchführen, würde man im Schritt 5, wenn man diesen Test noch einmal bewertet, spätestens zum Signifikanzniveau 0,15 scheitern, weil der p-Wert 0,75 höher ist als 0,15 und somit eine Nichtsignifikanz vorliegen würde.

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität haben wir diese Überprüfung auch durchgeführt. Dort war es so, dass wir teilweise signifikante Effekte hatten, die in der Nutzenbewertung auch als signifikant aufgeführt sind, aber die Endpunkte, also Bewertung über Hedges' g, den Effektschätzer, nicht als klinisch relevant eingestuft wurde. Dies ist auch dann der Fall, wenn wir die Signifikanz im ersten Schritt knapp verfehlen. Dann ist es so, wenn wir das Hedges' g, korrespondierend zum erhöhten p-Wert von 0,15, also 0,85-Konfidenzintervall, bewerten würden, hätten wir gemäß Hedges' g keine klinische Relevanz, sodass selbst eine Signifikanz auf Basis der Anhebungsregel hier keine klinische Relevanz hätte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hahn. Mir wurde gerade signalisiert, dass man herzlich darum bittet, dass Sie die Auswertungen auf der Basis Tabelle 32 und die einzelnen Endpunkte mit der Anhebungsregel möglichst schnell einreichen. Das ist, glaube ich, wichtig. – Frau Müller, eine Nachfrage.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ganz kurz ein Wort zur Safety – ich habe das nicht gehört, vielleicht habe ich es auch überhört –, auch wenn Sie es nachreichen: Haben Sie es für die Safety auch geprüft? Denn das ist für uns das Relevanteste. CR ist nicht so relevant, rezidivfreies Überleben auch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hahn.

Herr Dr. Hahn (Takeda): Für die Safety haben wir es auch geprüft, für alle Endpunkte, die in Tabelle 32 aufgeführt sind, das heißt Therapieabbruch aufgrund von UE. Hier war grenzwertige Signifikanz vorhanden, der p-Wert war 0,05 oder knapp über 0,05. Es wäre der Fall gewesen, dass wir hier die Anhebungsregel weiter prüfen müssten. Dann sind wir in den Schritt 2 gegangen. Dort war der p-Wert in der Studienpopulation aber 1. Das bedeutet, es gibt keine Signifikanz. Nach Algorithmus der Testprozedur stoppt man demzufolge, weil es eine notwendige Voraussetzung für die Anwendung der Anhebungsregel ist, dass der Endpunkt in der Studienpopulation signifikant ist.

Frau Dr. Müller: Danke, das wollte ich wissen. Aber Sie reichen es nach, damit die Fachleute sich das ansehen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann sehen wir es schwarz auf weiß. – Herr Lorenz von der FB Med zur Anhebungsregel.

Herr Lorenz: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zur Anhebungsregel. Die haben Sie auch bei dem Endpunkt vollständige Remission bei Patienten mit B-Symptomatik angewendet. Sie haben ausführlich dargelegt, dass Sie all die Schritte angewendet haben. Aus der Stellungnahme ist bisher nicht klar geworden, ob auch die Effektrichtung in der Ziel- und Nichtzielpopulation bei diesem Endpunkt in dieselbe Richtung zeigt. Es wäre wichtig, wenn Sie etwas nachreichen, dass Sie auch das nachreichen, damit wir es prüfen können. Es war in der Stellungnahme nicht enthalten.

Die zweite Nachfrage. Bei der Anwendung der Anhebungsregel ist es so, dass es nur auf die Patienten mit B-Symptomatik abzielt. Das heißt, die Nichtzielpopulation ist definiert als Patienten mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn, die kein sALCL haben. Dementsprechend wird die Studienpopulation generell als Patienten mit B-Symptomatik zur Baseline und PTCL, also die gesamte Studienpopulation, definiert. Aber alle Patienten ohne B-Symptomatik zur Baseline werden in dieser Analyse ignoriert. Jetzt meine Nachfrage, ob Sie die Rationale dafür darlegen können. Denn im Prinzip schließen Sie einen Großteil der Studienpopulation nicht ein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hahn dazu.

Herr Dr. Hahn (Takeda): Komplettremission für Patienten mit B-Symptomen zur Baseline ist durch den G-BA als patientenrelevant eingestuft worden. Wir hatten die Komplettremission für die gesamte Zielpopulation dargestellt. Aber da ist es so, dass für die Patienten ohne B-Symptome zur Baseline eine Komplettremission als nicht patientenrelevant eingestuft ist. Hier haben wir dem G-BA folgend die Einteilung vorgenommen, wie es der G-BA als patientenrelevant eingestuft hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hahn. – Herr Lorenz.

Herr Lorenz: Diese Argumentation kann ich nachvollziehen. Gibt es Ihrer Meinung nach irgendwelche Effektmodifikationen, die diese Population unterscheiden könnten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hahn.

Herr Dr. Hahn (Takeda): Es ist aus meiner Sicht theoretisch denkbar, dass es sie gibt. Es ist aber in dem Sinne irrelevant, weil es letzten Endes nur um die Patientenrelevanz des Effektes geht. Es kann sein, dass Patienten, die keine B-Symptome zur Baseline hatten, einen anderen Effekt haben als Patienten mit B-Symptomen zur Baseline. Aber im Falle einer Effektmodifikation würden Sie sagen, nur für die Patienten mit B-Symptomen zur Baseline ist das patientenrelevant, und ohne Effektmodifikation stimmt das ja auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hahn. – Herr Lorenz, sind Sie zufrieden?

(Herr Lorenz: Ja, vielen Dank, so weit zufrieden!)

– Danke schön. – Herr Blindzellner.

Herr Blindzellner: Ich habe eine klinische Frage in diesem Kontext an Herrn Wörmann. Es geht jetzt auf der einen Seite um Patienten mit sALCL, die in der Zulassungspopulation sind, und auf der anderen Seite um die anderen PTCL-Entitäten. Das war einmal eine PTCL-NOS, also Not Otherwise Specified, das AITL, das ATLL und das EATL, die in die Studie eingeschlossen wurden. Meine Frage an Sie wäre, inwieweit es sich dabei um klinisch und prognostisch homogene Gruppen handelt. Oder sind die aus klinischer Sicht eher als heterogen zu betrachten? – Vielen Dank.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde die Gelegenheit nutzen, Herrn Reimer, der inzwischen da ist, einzubeziehen. Das ist sein Baby seit 20 Jahren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Reimer, wir begrüßen Sie herzlich.

Herr Prof. Dr. Reimer (DGHO): Herzlichen Dank. – Ich entschuldige mich für die Verspätung. Klinik ist immer eine gute Ausrede. Ich bitte trotzdem um Nachsicht. – Die Frage, ob es sich bei den eben genannten Entitäten um einheitliche Entitäten handelt, kann man dahin gehend beantworten, dass sie zumindest prognostisch ohne wesentlichen Unterschied sind. Es ist eines der hier vermutlich schon angesprochenen Probleme bei dem peripheren T-Zell-Lymphom, dass wir einerseits eine große Gruppe an eigentlich pathologisch heterogenen Erkrankungen haben, prognostisch mit Ausnahme des ALK-positiven ALCL, aber eine sehr schlechte Prognose haben. Das unterscheidet sich bei AITL und PTCL-NOS und ALK-negativem ALCL zumindest so wenig voneinander, dass die generellen Therapiekriterien in der Erstlinientherapie nicht voneinander abweichen.

Patienten mit adultem T-Zell-Lymphom, mit T-Zell-Leukämie, die Sie eben nannten, bilden eine derartig rare Untergruppe, dass man die aus dem Gesamtkonstrukt eliminieren müsste, es sei denn, man würde darüber reden, dass man die CD-30-Therapie in der Erstlinie für generell alle Krankheiten, die irgendwie CD-30-positiv sind, öffnet, wie es offenbar die FDA gemacht hat. Zurück zur Frage: Die Prognose ist gleichermaßen schlecht, obwohl sie sich histopathologisch und auch teilweise von den klinischen Primärmanifestationen her unterscheiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Blindzellner, zufrieden?

(Herr Blindzellner: Danke!)

Frau Müller, eine Nachfrage.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Was Herr Blindzellner eben angesprochen hat und was Herr Reimer beantwortet hat, dass die prognostisch nicht wesentlich unterschiedlich wären oder sich nur geringfügig unterscheiden, das wird bei der IQWiG-Methodik im Rahmen des Interaktionstests für einen bestimmten Endpunkt datenbasiert untersucht. Das geht in die gleiche Richtung.

Ich habe eine Frage an die Kliniker zum Therapiealgorithmus. Da wurde in der Erstlinie Brentuximab Vedotin plus CHP empfohlen und in der Secondline Brentuximab-Vedotin-Monotherapie. Jetzt meine Frage – ich glaube, ich habe sie das letzte Mal schon gestellt, aber vielleicht beantwortet sich das jetzt anders –: Wie ist der Stellenwert von Brentuximab Vedotin in der Therapiekaskade? Sehen Sie den Stellenwert eher in der Erst- oder eher in der Zweitlinientherapie? Damit verbunden die Frage: Käme eventuell eine Retherapie infrage? Oder entfällt die Möglichkeit, Brentuximab Vedotin in der Zweitlinie zu geben, wenn man es bereits in der Erstlinie eingesetzt hat?

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

Herr Prof. Dr. Reimer (DGHO): Es ist der Historie geschuldet, dass wir das Brentuximab in der Monotherapie zugelassen haben, als über die Firstline-Therapie noch keine Rede war. Somit haben wir kaum Daten darüber, ob eine Reexposition sinnvoll ist. Ich vermute, dass es kein

besonders schlaues Vorgehen darstellt, insbesondere wenn man bedenkt, dass die Monotherapie deutlich wirkungsschwächer ist als die Kombinationstherapie. Das heißt, wenn ein Patient mit der Kombinationstherapie Antikörperkonjugat und Chemotherapie refraktär ist und im Rezidiv eine Monotherapie bekommt, ist das nicht besonders schlüssig. Ich könnte mir vorstellen, dass man die Leitlinie dahin gehend spezifiziert, dass man sagt, die Brentuximab-Monotherapie wäre für die Patienten geeignet, die in der Erstlinientherapie kein brentuximabbasiertes Kombinationsprotokoll bekommen haben oder die eine längere Zeit – „lang“ ist bei diesen Krankheiten natürlich relativ, in der Regel eher kurz – von der Primärtherapie profitiert haben. Dann könnte man sich sehr wohl vorstellen, dass eine nochmalige Therapie mit dem Brentuximab sinnvoll ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eigentlich nicht. Ich glaube, der Punkt ist schon adressiert worden. Der Punkt wurde wie vorhin diskutiert. Grundsätzlich macht eine Retherapie bei einigen Patienten Sinn. Aber es gibt auch Patienten, wo man mit CHOEP anfängt. Dann passt nach dem Algorithmus Brentuximab Vedotin in die Rezidivtherapie hinein. Insofern haben wir beides aufgeführt.

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

Herr Dr. Petschulies (Takeda): Ich wollte das nochmals unterstützen. In der ECHELON-2-Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit einer Wiederbehandlung mit Adcetris nicht systematisch untersucht. Es gibt eine Publikation, darauf basierend, mit relativ positiven Ergebnissen, knapp 50 Prozent Ansprechrate, aber basierend auf sehr geringen Fallzahlen. Wir denken nicht, dass wir hierzu schon eine valide Aussage treffen können. Da wären weitere Erhebungen notwendig. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Petschulies. – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Wir hatten letztes Mal relativ intensiv über den Stellenwert der autologen Stammzelltransplantation diskutiert. Das ist an und für sich Standard in der Erstlinie. Ich hatte mitgenommen, nach dem neuen Schema ist es noch nicht klar. Jedenfalls gab es die Evidenz vor einem Jahr noch nicht hier. Gibt es neuere Daten, bzw. ist die Frage nicht mehr so relevant, weil das neue Schema tendenziell eher bei den biologisch schwächeren Patienten eingesetzt wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holtkamp. – Wer möchte beginnen, Herr Reimer oder Herr Wörmann? – Herr Professor Reimer, bitte.

Herr Prof. Dr. Reimer (DGHO): Die Situation hat sich nicht geändert. Das liegt in erster Linie daran, dass es bislang keine randomisierte Studie gibt, die die autologe Transplantation vs. einer Nichttransplantation vergleicht. Die einzige Studie, die randomisiert geprüft hat – es gab einen vernünftigen, aber auch vorzeitigen Abbruch –, war die von Deutschland ausgehende und mit den Franzosen gemeinsam durchgeführte Studie, die autolog vs. allogene gezeigt hat. Sie sollte eigentlich den autologen Arm als akzeptierten Standard sehen. Es hatte sich keine Verbesserung mit einer Fremdspendertransplantation in der ersten Linie gezeigt. Es wird überwiegend international akzeptiert, dass die Patienten, die auf eine wie auch immer geartete Firstline-Therapie, ob CHOP, mit oder ohne Brentuximab, oder CHOEP, gut ansprechen, eine konsolidierende Hochdosistherapie erhalten sollten, weil es in den prospektiven einarmigen Studien Daten gibt, die es aussichtsreich erscheinen lassen, dass für diese Patienten das Gesamtüberleben zunimmt. Die Krankheitskontrolle verbesserte sich. Ich glaube nicht, dass man die Daten der ECHELON-2-Studie dahin gehend sehen kann, dass sie für oder gegen eine autologe Transplantation sprechen. Vielmehr ist in der Studie völlig offengelassen worden, was damit passiert. Das weitere Konzept nach Ansprechen war im Zentrum offengehalten. Wenn ich mich richtig erinnere, war es sogar so, dass tendenziell die autolog transplantierten Patienten etwas besser gelaufen sind als die nicht transplantierten.

Aber da mag beides dabei sein. Letztlich bleibt es auch bei dieser Erstlinientherapie, insbesondere da sie nicht das CHOEP herausgefordert hat – ich habe gehört, dass das hier initial diskutiert wurde, von Herrn Wörmann angesprochen wurde –, auch nach den Ergebnissen der ECHELON-2-Studie dabei, dass man trotzdem die Patienten, sofern sie fit genug sind und ansprechen, einer autologen Stammzelltransplantation und vorhergehender Hochdosistherapie unterzieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Reimer. – Ergänzungen, Herr Wörmann? – Herr Wörmann signalisiert, dass nein. Weitere Fragen? – Ich sehe von den Bänken, dass nein. PatV? – Frau Holtkamp?

(Frau Dr. Holtkamp: Nein, danke, meine Fragen sind beantwortet!)

Frau Müller hat sich gemeldet.

Frau Dr. Müller: Eine letzte Frage an die Kliniker. In der Studie hat sich ein deutlicher EFS-Vorteil gezeigt, Event Free Survival, den wir auch in der letzten Bewertung akzeptiert hatten. Wie bewerten Sie da den Vorteil in diesem Endpunkt vor dem Hintergrund der bekannten kurativen Therapiesituation?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte beginnen? – Keiner. Dann fangen wir mit Herrn Wörmann an.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Bei den Patienten mit kurativem Anspruch haben wir Event Free Survival, wie wir es zuletzt mit Ihnen bei der akuten Leukämie diskutiert haben, als relevanten Endpunkt, weil es ein patientenrelevanter umfassender Endpunkt ist. Da sind Rezidiv und Tod als Ereignis enthalten. Ich glaube, Event Free Survival ist bei diesen schlecht prognostischen, mit aggressiven Therapien behandelten Patienten ein valider Endpunkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Reimer.

Herr Prof. Dr. Reimer (DGHO): Ich kann das unterstützen, was Herr Wörmann sagt: dass das Event Free Survival erster primärer Endpunkt in der eben zitierten Studie autolog vs. allogene war, auch da war das Event Free Survival der auch international akzeptierte primäre Endpunkt. Trotzdem zwickt es einen Kliniker ein bisschen – das muss ich fairerweise sagen –, weil man eigentlich einen Überlebensvorteil haben möchte. Es wäre schön, den nicht aus dem Auge zu verlieren. Aber Event Free Survival ist ein akzeptabler Punkt, zumal das Überleben dort integriert wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Reimer. – Frau Müller, Ihre Frage ist damit beantwortet?

(Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank!)

Ich sehe keine Wortmeldung mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit geben, die letzten 50 Minuten zusammenzufassen. Ich sehe, Herr Ackermann nimmt die medizinische Maske ab, um sich sprechbereit zu machen. Das möge er hiermit tun. Herr Ackermann, bitte.

Herr Ackermann (Takeda): Vielen Dank. – Ich fasse die bisherige Diskussion zusammen. Zuerst haben wir über die Frage des aktuellen Behandlungsstandards diskutiert. Wir haben gehört, dass sich Brentuximab Vedotin sowohl in der Erstlinie als auch in der Zweitlinie als Behandlungsstandard etabliert hat und auch von den Leitlinien empfohlen wird. Takeda hat ausgeführt, warum aus unserer Sicht eine Herabstufung aufgrund der Wahl von CHOP als Studienkomparator nicht gerechtfertigt ist. Die Evidenzlage zu den konventionellen Chemotherapien CHOEP und CHOP lässt diese nicht zu. Beide Therapien sind für die Nutzenbewertung gleichermaßen geeignet und zweckmäßig. Die ECHELON-2-Studie ist aus Sicht von Takeda damit zur Ableitung eines Zusatznutzens für alle von der Studie umfassten Patienten uneingeschränkt geeignet.

Wir haben über den Gesamtüberlebensvorteil im finalen Datenschnitt gesprochen. Takeda hat versucht, die Probleme der geringen Ereigniszahlen aufzuzeigen und den Einfluss auf die Ergebnisse der Teilpopulation zu erörtern. Da die statistischen Planungen für die Gesamtpopulation erfolgten, ist eine Erhöhung der Power für die Auswertung der sALCL-Population statistisch notwendig. Die Anwendung der diskutierten und in der Stellungnahme auch präsentierten Anhebungsregel verdeutlicht diesen Vorteil. Aus Sicht von Takeda liegt ein relevanter Vorteil im Gesamtüberleben vor, der auch in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden sollte.

Durch die neue Kombinationstherapie von Brentuximab profitieren seit letztem Jahr unbehandelte sALCL-Patienten von einer zielgerichteten und wirksamen Therapieoption. Der finale Datenschnitt und die neuen Analysen zeigen weiterhin einen deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben, im ereignisfreien Überleben und auch im nachhaltigen Komplettansprechen. Dabei grenzt sich die Kombinationstherapie von bestehenden Therapieoptionen deutlich ab. Gegenüber konventionellen Chemotherapien bietet Brentuximab Vedotin eine konsistent überlegene Wirksamkeit, die nicht mit einer Verschlechterung der Lebensqualität und Sicherheit einhergeht, und verbessert darüber hinaus die Heilungschancen von Patienten mit sALCL deutlich.

Durch die heutige Diskussion und die zusätzlich gelieferten Daten hoffen wir alle vorgetragenen Kritikpunkte einschließlich der Anmerkungen zur Anhebungsregel adressiert und ausgeräumt zu haben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Ackermann, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die sich an der Diskussion in den letzten 50 Minuten beteiligt haben. Besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Reimer und Herrn Professor Dr. Wörmann. Herr Wörmann hat uns den ganzen Tag begleitet. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich wägen und in unsere Entscheidung einbeziehen.

Damit schließe ich die Anhörung.

Schluss der Anhörung: 16:55 Uhr