

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brentuximab Vedotin (ADCETRIS[®])

Takeda GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 21.07.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse für die erhobenen Endpunkte aus RCT - AETHERA-Studie für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren und für die Gesamtpopulation.....	15
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (antibody drug conjugate)
AE	Unter der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (autologous stem cell transplantation)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Bestmögliche unterstützende Begleittherapie (best supportive care)
BV	Brentuximab Vedotin
CD30	Cluster of Differentiation 30
EG	Europäische Gemeinschaft
EoT	Behandlungsende (end of treatment)
EQ-5D	European Quality of Life Scale 5-Dimensions
EU	Europäische Union
Ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HL	Hodgkin Lymphom
HR	Hazard Ratio
INV	Prüfarzt (investigator)
IRF	Unabhängiges Prüfkomitee (independent review facility)
KI	Konfidenzintervall
MMAE	Monomethyl-Auristatin E
MRU	Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (medical resource utilization)
MWD	Mittelwertdifferenz
n. e.	Nicht erreicht
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PCB	Placebo
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PML	Progressive multifokale Leukoencephalopathie
PN	Periphere Neuropathie
QoL	Lebensqualität (quality of life)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RF	Risikofaktor
RR	Relatives Risiko
r/r	Rezidiert oder refraktär
SAE	Unter der Behandlung aufgetretenes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent serious adverse event)
sALCL	Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom (systemic anaplastic large-cell lymphoma)
SGB	Sozialgesetzbuch
TTAllo	Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (time to allogeneic transplantation)
TTBS	Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (time from randomization to first B-symptoms)
TTNT	Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (time to next treatment)
TTO	Time-Trade-Off
TTP	Zeit bis zur Tumorprogression (time to progression)
TTTF	Zeit bis zum Therapieversagen (time to treatment failure)
VAS	Visuelle Analogskala (visual analogue scale)

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

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

Name:	Silvia Nicht
Position:	Leiterin Market Access
Adresse:	Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co KG Jägerstrasse 27 10117 Berlin
Telefon:	030/2062 77260
Fax:	030/2062 77270
E-Mail:	silvia.nicht@takeda.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Takeda Pharma A/S
Anschrift:	Dybendal Alle 10 2630 Taastrup Dänemark

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Brentuximab Vedotin
Handelsname:	ADCETRIS®
ATC-Code:	L01XC12

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Brentuximab Vedotin (BV) ist ein innovatives Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC), welches selektiv bei Cluster of Differentiation (dt. Unterscheidungsgruppen) 30 (CD30)-tragenden Tumorzellen durch die Freisetzung eines Zytostatikums den programmierten Zelltod auslöst.

Der antimikrotubuläre Wirkstoff Monomethyl-Auristatin E (MMAE) ist ein synthetisches Zytostatikum, welches über eine Aminosäurebrücke an den monoklonalen anti-CD30-Antikörper cAC10 gekoppelt ist (ADC cAC10-vcMMAE).

Das hoch zytotoxische MMAE wird mit Hilfe des Antikörpers zielgerichtet zu den CD30+-Zellen des klassischen Hodgkin Lymphoms (HL) transportiert. Nach Internalisierung in die Zelle wird das ADC durch eine zelluläre Protease enzymatisch gespalten und MMAE freigesetzt. Erst in seiner freien Form entfaltet MMAE seine zytotoxische Wirkung in den Tumorzellen (siehe Abbildung 1).

MMAE blockiert die Polymerisation von Tubulin und hemmt dadurch die G2/M-Phase des Zellzyklus. Dadurch führt BV in CD30+-Zellen eine zielgerichtete Apoptose herbei. Da das hoch zytotoxische MMAE direkt zum Tumor transportiert und erst im Zellinneren freigesetzt wird, wird Antigen-negatives, gesundes Gewebe nicht angegriffen und somit die systemische Toxizität von BV begrenzt, während seine therapeutische Aktivität auf den Tumor fokussiert ist.

In dem vorliegenden Indikationsgebiet ist BV bislang der einzige zugelassene Wirkstoff.

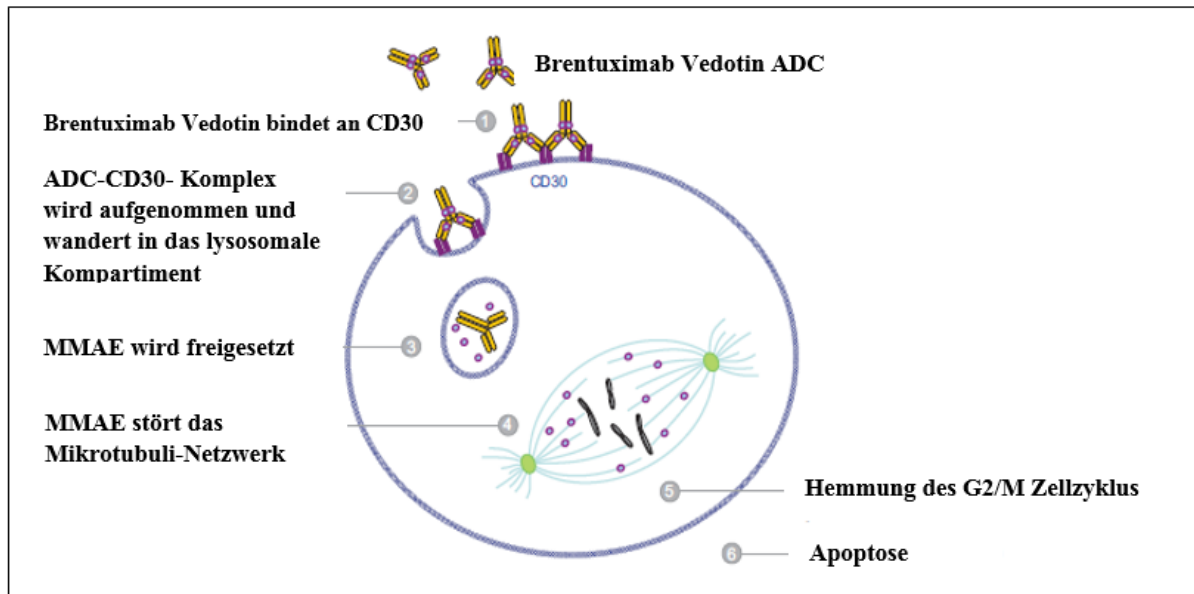


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Brentuximab Vedotin

Referenz: modifiziert nach Younes et al. 2010

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
ADCETRIS [®] wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT (siehe Abschnitt 5.1).	24.06.2016	C
a: Angabe „A“ bis „Z“. ASCT: autologe Stammzelltransplantation; CD30: Cluster of Differentiation 30; HL: Hodgkin Lymphom; Auszug aus 5.1: <i>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</i> Die Ergebnisse der post-hoc-Analysen deuten auf einen größeren klinischen Nutzen bei Patienten mit zwei oder mehr Risikofaktoren hin, wobei zwischen den einzelnen Risikofaktoren keine Unterschiede bestehen. Bei Patienten mit nur einem Risikofaktor für Rezidivierung und Progression war kein Nutzen beim PFS oder OS festzustellen.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
ADCETRIS [®] wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL): <ol style="list-style-type: none"> 1. nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) oder 2. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt. 	25.10.2012	A
ADCETRIS [®] wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (sALCL)	25.10.2012	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Konsolidierungstherapie nach ASCT	Placebo + BSC

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; BSC: Bestmögliche unterstützende Begleittherapie

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Brentuximab Vedotin ist 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 (Entscheidung vom 15. Januar 2009 - EU/3/08/596). Der Umsatz des Arzneimittels zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung hat in den letzten zwölf Kalendermonaten 50 Millionen Euro nicht überstiegen.

Basierend auf § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, wonach der Zusatznutzen eines Orphan 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 in diesen Fällen keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin daher in Kombination mit der bestmöglichen unterstützenden Begleittherapie (BSC) gegenüber Placebo in Kombination mit BSC auf Grundlage der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

randomisierten, kontrollierten (RCT) doppelblinden SGN35-005 (AETHERA) -
Zulassungsstudie dargestellt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Brentuximab Vedotin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

BV ist derzeit die einzige Therapieoption für erwachsene CD30+ HL-Patienten mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT und wird bereits in den Leitlinien empfohlen.

Für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (RF) zeigte die Interimsanalyse aufgrund einer zu geringen Anzahl an Ereignissen, einer niedrigen Fallzahl und hoher roll-over-Raten noch keine Unterschiede im OS zwischen den Therapiearmen.

Für Patienten mit ≥ 2 RF wurde im PFS eine deutliche Überlegenheit von BV+BSC im Vergleich zu PCB + BSC belegt: Das Risiko für Krankheitsprogression oder Versterben war um 51% reduziert (HR 0,49, 95%-KI [0,34; 0,71]; $p = 0,0001$) und das mediane PFS im BV-Arm um 30,6 Monate verlängert. Die Zeit bis zur Tumorprogression wurde mit BV+BSC im Vergleich zu PCB+BSC mehr als verdreifacht (HR 0,47, 95%-KI [0,32; 0,68]; $p < 0,0001$), die Zeit bis zum Therapieversagen sowie bis zum Beginn der nächsten Behandlung deutlich verlängert (TTTF: HR 0,72, 95%-KI [0,53; 0,96]; $p = 0,0240$; TTNT: HR 0,37, 95%-KI [0,25; 0,53]; $p < 0,0001$) und der Beginn einer allogenen Stammzelltransplantation verzögert (HR 0,41, 95%-KI [0,20; 0,85]; $p = 0,0129$). Bezogen auf die Zeit bis zum Auftreten mindestens eines von drei B-Symptomen war das Risiko in den Behandlungsgruppen vergleichbar (HR 0,79, 95%-KI [0,42; 1,47]; $p = 0,4545$); jedoch war die Zeit bis zum Auftreten von Fieber (HR 0,34, 95%-KI [0,12; 0,96]; $p = 0,0324$) sowie Nachtschweiß (HR 0,36, 95%-KI [0,15; 0,89]; $p = 0,0215$) im BV-Arm signifikant verlängert.

Die QoL ergab für Patienten mit ≥ 2 RF keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, sodass von einer vergleichbaren QoL während der Behandlung ausgegangen werden kann. Die QoL der Patienten bleibt trotz Einnahme eines hochwirksamen Chemotherapeutikums erhalten.

BV+BSC war für Patienten mit ≥ 2 RF im Vergleich zu PCB+BSC insgesamt gut verträglich mit akzeptablem Sicherheitsprofil (AE: 98 vs. 87%, $p = 0,0007$; \geq Grad 3: 57 vs. 35%,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

p = 0,0003; SAE: 24 vs. 14%, p = 0,0325). Im Zusammenhang mit der Behandlung stehende SAE unterschieden sich nicht zwischen den Armen (11 vs. 5%, p = 0,0732). Periphere Neuropathien traten häufiger im BV-Arm auf (96 vs. 20%; p < 0,0001), bildeten sich aber bei 66% der BV-Patienten und 87% der PCB-Patienten (p = 0,0736) bis zur letzten Nachbeobachtung zurück.

Trotz vermehrt auftretender AE im BV-Arm war die Rate der Hospitalisierungen je Patientenjahr (0,54 vs. 0,74), die Rate ambulanter Arztbesuche je Patientenjahr (8,37 vs. 12,53) sowie die Anzahl an Ausfalltagen (Median 15 vs. 26,5 Tage) geringer als im PCB+BCT-Arm.

Für die Gesamtpopulation zeigten sich insgesamt ähnliche Effekte.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse für die erhobenen Endpunkte aus RCT - AETHERA-Studie für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren und für die Gesamtpopulation

Endpunkte	Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (BV+BSC vs. PCB+BSC)	Gesamtpopulation (BV+BSC vs. PCB+BSC)
Mortalität	BV: 144 Patienten PCB: 136 Patienten	BV: 165 Patienten PCB: 164 Patienten
Gesamtüberleben (OS)	Median: n. e. HR [95%-KI]: 0,95 [0,56; 1,58] p = 0,8302	Median: n. e. HR [95%-KI]: 1,12 [0,69; 1,82] p = 0,6566
Morbidität	BV: 144 Patienten PCB: 136 Patienten	BV: 165 Patienten PCB: 164 Patienten
Progressionsfreies Überleben (PFS)	PFS durch IRF-Bewertung: Median: 42,9 vs. 12,3 Monate HR [95%-KI]: 0,49 [0,34; 0,71] p = 0,0001	PFS durch IRF-Bewertung: Median: 42,9 vs. 24,5 Monate HR [95%-KI]: 0,58 [0,41; 0,81] p = 0,0014
	PFS durch INV-Bewertung: Median: n. e. vs. 9,7 Monate HR [95%-KI]: 0,41 [0,29; 0,58] p < 0,0001	PFS durch INV-Bewertung: Median: n. e. vs. 15,8 Monate HR [95%-KI]: 0,52 [0,37; 0,72] p < 0,0001
Zeit bis zur Tumorprogression (TTP)	Median: 42,9 vs. 12,3 Monate HR [95%-KI]: 0,47 [0,32; 0,68] p < 0,0001	Median: 42,9. vs. 27,3 Monate HR [95%-KI]: 0,55 [0,38; 0,77] p = 0,0005
Zeit bis zum Therapieversagen (TTTF)	Median: 11,6 vs. 6,2 Monate HR [95%-KI]: 0,72 [0,53; 0,96] p = 0,0240	Median: 11,3. vs. 8,0 Monate HR [95%-KI]: 0,86 [0,65; 1,13] p = 0,2748
Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (TTNT)	Median: n. e. vs. 13,1 Monate HR [95%-KI]: 0,37 [0,25; 0,53] p < 0,0001	Median: n. e. vs. 20,9 Monate HR [95%-KI]: 0,44 [0,31; 0,62] p < 0,0001
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (TTBS)	Median: n. e. HR [95%-KI]: 0,79 [0,42; 1,47] p = 0,4545	Median: n. e. HR [95%-KI]: 0,89 [0,48; 1,65] p = 0,7165

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (BV+BSC vs. PCB+BSC)	Gesamtpopulation (BV+BSC vs. PCB+BSC)
Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (TTAllo)	Median: n. e. HR [95%-KI]: 0,41 [0,20; 0,85] p = 0,0129	Median: n. e. HR [95%-KI]: 0,56 [0,29; 1,05] p = 0,0678
Lebensqualität	BV: 144 Patienten PCB: 136 Patienten	BV: 165 Patienten PCB: 164 Patienten
Lebensqualität (QoL) gemessen anhand EQ-5D TTO-Index-Score	Ohne Imputation fehlender Werte: Größte Mittelwertdifferenz im Monat 18: MWD [95%-KI]: -0,06 [-0,10; -0,02] p ^o =0,0074	Ohne Imputation fehlender Werte: Größte Mittelwertdifferenz im Monat 18: MWD [95%-KI]: -0,05 [-0,09; -0,02] p ^o =0,0030
	Mit Imputation fehlender Werte: Größte Mittelwertdifferenz im Monat 15: MWD [95%-KI]: -0,05 [-0,12; 0,01] p = 0,0903	Mit Imputation fehlender Werte: Größte Mittelwertdifferenz im Monat 15: MWD [95%-KI]: -0,07 [-0,13; -0,02] p ^o =0,0135
Lebensqualität (QoL) gemessen anhand EQ-5D VAS-Score	Ohne Imputation fehlender Werte: Größte Mittelwertdifferenz im Monat 3: MWD [95%-KI]: -2,27 [-7,22; 2,68] p = 0,3664	Ohne Imputation fehlender Werte: Größte Mittelwertdifferenz im Monat 9: MWD [95%-KI]: -2,59[-6,51; 1,34] p ^o =0,1953
	Mit Imputation fehlender Werte: Größte Mittelwertdifferenz im Monat 24: MWD [95%-KI]: 3,52 [-4,19; 11,23] p = 0,3697	Mit Imputation fehlender Werte: Größte Mittelwertdifferenz im Monat 18: MWD [95%-KI]: -3,79 [-9,71; 2,13] p ^o =0,2084
Sicherheit	BV: 146 Patienten PCB: 132 Patienten	BV: 167 Patienten PCB: 160 Patienten
Alle unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (AE) jeglichen Schweregrades	Ereignisrate: 98 vs. 87% RR [95%-KI]: 1,12 [1,05; 1,21] p = 0,0007	Ereignisrate: 98 vs. 89% RR [95%-KI]: 1,11 [1,04; 1,17] p = 0,0007
Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (MRU)	BV: 144 Patienten PCB: 136 Patienten	BV: 165 Patienten PCB: 164 Patienten
Auftreten von Krankenhausaufenthalten (Hospitalisierungen)	Ereignisrate: 42 vs. 40% Hospitalisierungsrate pro Patientenjahr: 0,54 vs. 0,74 RR [95%-KI]: 1,03 [0,78; 1,37] p = 0,9034	Ereignisrate: 41 vs. 37% Hospitalisierungsrate pro Patientenjahr: 0,58 vs. 0,64 RR [95%-KI]: 1,11 [0,85; 1,45] p = 0,4986
Auftreten ambulanter Arztbesuche	Ereignisrate: 71 vs. 81% Median 7,0 vs. 15,0 Rate ambulanter Arztbesuche pro	Ereignisrate: 72 vs. 81% Median 7,0 vs. 15,0 Rate ambulanter Arztbesuche pro

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte	Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (BV+BSC vs. PCB+BSC)	Gesamtpopulation (BV+BSC vs. PCB+BSC)
	Patientenjahr: 8,37 vs. 12,53 RR [95%-KI]: 0,88 [0,77; 1,00] p = 0,0525	Patientenjahr: 8,80 vs. 12,35 RR [95%-KI]: 0,89 [0,79; 1,00] p = 0,0680
Auftreten von Ausfalltagen	Ereignisrate: 51 vs. 58% Median 15,0 vs. 26,5 Tage RR [95%-KI]: 0,89 [0,72; 1,10] p = 0,2811	Ereignisrate: 52 vs. 57% Median 15,0 vs. 26,0 Tage RR [95%-KI]: 0,90 [0,74; 1,10] p = 0,3197
AE: Unter der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis; BSC: Bestmögliche unterstützende Begleittherapie; BV: Brentuximab Vedotin; HR: Hazard Ratio; INV: Prüfarzt; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; n. e.: Nicht erreicht; PCB: Placebo; RR: Relatives Risiko; SAE: Unter der Behandlung aufgetretenes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Der medizinische Nutzen von BV wird durch ein geschätztes 5-Jahres OS von 41% (Median 40,5 M) in der Indikation r/r HL nach ASCT (A) unterstrichen; dieses Ergebnis lässt auf Heilung der Patienten schließen.

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Konsolidierungstherapie nach ASCT	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. ASCT: Autologe Stammzelltransplantation		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede

zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens wird auf Basis der AETHERA-Zulassungsstudie nachgewiesen. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte placebokontrollierte und doppelblinde Phase-III-Studie mit der Evidenzstufe Ib. Aufgrund der großen Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität sowie unter Einhaltung der höchsten Gütekriterien der evidenzbasierten Medizin liegt eine **hohe Ergebnissicherheit** vor.

Ergebnisse für den Endpunkt OS lagen zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes nur als Interimsergebnisse vor. Die Fallzahlplanung war nicht darauf ausgelegt, einen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen BV und PCB aufzuzeigen. Vielmehr lag das in der AETHERA-Studie untersuchte Therapieziel darin, die Verbesserung des Ansprechens auf die ASCT durch die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens nachzuweisen. Eine Verzerrung der Ergebnisse für OS ist zusätzlich aufgrund des großen roll-over-Effektes im PCB+BSC-Arm möglich. Patienten im PCB+BSC-Arm sollten nach dem Auftreten eines Rezidivs oder Progresses (52%) auch von Brentuximab Vedotin profitieren und gemäß Zulassung und Therapieempfehlungen auf Wunsch Brentuximab Vedotin erhalten. Daher wurden sie nach Rezidiv oder Progress in die SGN35-010-Studie eingeschlossen. Insgesamt erhielten somit 74% der Patienten mit Progress im Placebo-Arm Brentuximab Vedotin. Für die Nutzendimension Mortalität ist der Zusatznutzen daher **nicht quantifizierbar**.

Für den Endpunkt PFS wurde eine deutliche Überlegenheit von BV gegenüber PCB beobachtet. Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren erzielten im BV-Arm eine 30,6-monatige Verlängerung des medianen PFS, das Risiko einer Krankheitsprogression oder des Versterbens war im BV-Arm im Vergleich zum PCB-Arm um 51% geringer. Dieser erhebliche positive Effekt ist auch in den anderen post-hoc berechneten Morbiditätsendpunkten (Zeit bis zur Tumorprogression, Zeit bis zum Therapieversagen, Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung, Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen und Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation) sowie in der Gesamtpopulation belegt. Die hier gezeigte Verbesserung des progressionsfreien Überlebens ist im Hinblick auf die erstmalige Verfügbarkeit einer Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet von beachtlichem Wert für die Patienten, für die bislang nach einer ASCT lediglich palliative Therapieoptionen zur Verfügung standen. Zusammengefasst resultiert die hohe Ergebnissicherheit der Nutzendimension Morbidität in Verbindung mit den robusten Studienergebnissen in einem **erheblichen Zusatznutzen**.

Für den Endpunkt Lebensqualität gemessen mit dem EQ-5D TTO-Index-Score und dem VAS-Score zeigte sich in der Hauptanalyse, sowohl mit als auch ohne Imputation fehlender Werte, weder ein klinisch relevanter, noch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Lebensqualität zeigte keine Anhaltspunkte für einen Unterschied von BV+BSC gegenüber PCB+BSC, trotz des Vergleiches einer aktiven Substanz mit einem inaktiven Komparator. Somit kann von einer vergleichbaren Lebensqualität in beiden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studienarmen ausgegangen werden. Es liegt daher ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** für die Nutzendimension Lebensqualität vor.

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und der bestehenden Vorbelastung aller Patienten durch Chemotherapie in der ersten Linie, anschließender Konditionierung mit Chemotherapie gefolgt von Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation, zeigt sich eine gute Verträglichkeit mit akzeptablem Sicherheitsprofil von Brentuximab Vedotin. Art und Umfang der unter Therapie mit BV+BSC beobachteten unerwünschten Ereignisse entsprachen dem bekannten Verträglichkeitsprofil, sie traten zudem überwiegend nur vorübergehend auf und waren gut kontrollier- und behandelbar. In der AETHERA-Studie wurden keine bisher unbekanntes AE berichtet. Aufgrund des Vergleiches mit PCB+BSC wurde die höhere Anzahl an AE, SAE und AE-bedingten Therapieabbrüchen im BV+BSC-Arm erwartet. Trotz allem ist die Rate der Hospitalisierungen je Patientenjahr, die Rate ambulanter Arztbesuche je Patientenjahr sowie die Anzahl an Ausfalltagen im BV+BSC-Arm geringer als im PCB+BSC-Arm. Es liegt **kein zusätzlicher Schaden** von Brentuximab Vedotin im Vergleich zu Placebo vor.

Zusammenfassend ist das **Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens** von Brentuximab Vedotin unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der Alternativlosigkeit in dem vorliegenden Anwendungsgebiet und des therapeutischen Ziels der Behandlung als **beträchtlich** einzustufen. Brentuximab Vedotin eröffnet erwachsenen Patienten mit CD30+ HL und erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT eine neue Chance auf Verlängerung des Überlebens durch eine lang anhaltende Krankheitsfreiheit und eine bedeutende Verzögerung der nächsten Therapie und dies bei guter Verträglichkeit, akzeptablem Sicherheitsprofil sowie gleichbleibender Lebensqualität.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Patienten mit einem HL haben eine gute Prognose, die je nach Erkrankungsstadium, vorhandenen Risikofaktoren und eingesetzter Therapie bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von 75-95% liegt. Im Gegensatz zu den ausgezeichneten Überlebensraten in der Erstlinientherapie, weisen Patienten, bei denen nicht nur die Erstlinientherapie, sondern auch die Zweitlinientherapie versagt, eine deutlich schlechtere Prognose auf. Von den Patienten, die nach der Erstlinientherapie ein Rezidiv oder eine Krankheitsprogression entwickeln, erleidet etwa jeder Zweite nach ASCT einen weiteren Rückfall. Das Vorliegen von unterschiedlichen Risikofaktoren beeinflusst den Therapieerfolg dieser Patienten deutlich. Patienten, die nicht auf eine ASCT ansprechen, haben eine dramatisch schlechtere Prognose und weisen ab dem Progressionszeitpunkt ein medianes Überleben von nur noch 1,3 Jahren und eine 5-Jahres-Überlebensrate von weniger als 20% auf. Sprechen Patienten nicht auf eine ASCT an, zeigt sich dies in den meisten Fällen frühzeitig nach der Behandlung. So treten 71% der Progression bei HL-Patienten innerhalb eines Jahres und 91% innerhalb von zwei Jahren nach der ASCT ein.

Die Zielpopulation (Anwendungsgebiet gemäß Zulassung) sind erwachsene Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Für HL-Patienten mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT besteht ein hoher Bedarf an einer effektiven Therapieoption, die das Behandlungsergebnis der ASCT optimiert und dadurch auf lange Sicht das Gesamtüberleben der Patienten verbessert. Die Patienten sind meist jung und im arbeitsfähigen Alter (Median in der AETHERA-Studie: ca.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

35 Jahre). Das kurative Ziel einer ASCT sollte somit bei Vorhandensein von Risikofaktoren maximal unterstützt werden. Brentuximab Vedotin ist die erste zugelassene medikamentöse Therapie zur Behandlung von Patienten mit CD30+ Hodgkin Lymphom und erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT. Für Patienten in diesem Anwendungsgebiet gibt es derzeit keine allgemein anerkannte, effektive und nebenwirkungsarme Behandlungsmöglichkeit mit kurativem Potenzial.

Das primäre Ziel der Konsolidierungstherapie mit Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet besteht darin, eine Verzögerung der Krankheitsprogression und eine Verlängerung des Überlebens zu erreichen. Brentuximab Vedotin füllt diese therapeutische Lücke, indem die Konsolidierungstherapie die Rate kompletten Ansprechens nach ASCT signifikant steigert und das progressionsfreie Überleben, bei Erhalt der Lebensqualität und mit einem akzeptablen Sicherheitsprofil, signifikant verlängert. Deshalb wurde diese Therapieoption bereits in internationalen Leitlinien adaptiert und wird für Patienten in der Zielpopulation empfohlen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Konsolidierungstherapie nach ASCT	48 (Spanne: 40-59)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ASCT: Autologe Stammzelltransplantation		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Konsolidierung nach ASCT	Erwachsene Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT	beträchtlich	48 (Spanne: 40-59)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; CD30: Cluster of Differentiation 30; HL: Hodgkin Lymphom</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
C	Konsolidierungstherapie nach ASCT	189.294,76	9.086.148,48

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 ASCT: Autologe Stammzelltransplantation

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
9.086.148,48 € ^a
^a : Die maximalen Jahrestherapiekosten GKV insgesamt basieren auf der errechneten Anzahl der GKV-Patienten, die mit Brentuximab Vedotin behandelt werden könnten: 48 Patienten (Spannweite: 40-59); Untergrenze von 40 Patienten: 7.571.790,40 € und die Obergrenze von 59 Patienten: 11.168.390,80 €

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Konsolidierungstherapie nach ASCT	Erwachsene Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT	189.294,76	9.086.148,48

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; CD30: Cluster of Differentiation 30; HL: Hodgkin Lymphom

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
9.086.148,48

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
Nicht zutreffend					

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Diagnostik: Vor der Verabreichung jeder Dosis ein komplettes Blutbild erstellen.

Qualifikation von Ärzten und medizinischem Personal: Die Anwendung sollte unter der Aufsicht eines in der Anwendung von Krebsmedikamenten erfahrenen Arztes erfolgen.

Keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur.

Dosierung und Behandlungsdauer: Die empfohlene Dosierung beträgt 1,8 mg/kg verabreicht als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen. Die Patienten während und nach der Infusion überwachen. Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortsetzen.

Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL oder sALCL, bei denen eine Stabilisierung oder Besserung der Erkrankung erreicht wird, sollten mindestens 8 und bis zu 16 Zyklen (ca. 1 Jahr) erhalten.

Bei Patienten mit HL und erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT sollte die Behandlung begonnen werden, sobald nach klinischer Einschätzung die Erholung von der ASCT eingetreten ist. Diese Patienten sollten bis zu 16 Zyklen erhalten.

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Patienten auf neue oder sich verschlechternde neurologische und kognitive Anzeichen/Symptome für Verhaltensveränderungen, die ggf. auf eine PML hinweisen, überwachen. Der Arzt sollte auf Symptome achten, die auf eine PML hinweisen, und die der Patient ggf. nicht bemerkt.

Patienten engmaschig auf Schmerzen im Abdomen kontrollieren; diese könnten auf eine akute Pankreatitis hindeuten.

Patienten während der Behandlung sorgfältig dahingehend überwachen, ob sich eine mögliche schwere und opportunistische Infektion entwickelt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten während und nach der Infusion sorgfältig überwachen. Wenn eine anaphylaktische Reaktion auftritt, die Gabe sofort und endgültig abbrechen. Eine geeignete medizinische Behandlung ist einzuleiten.

Bei Patienten mit rasch proliferierenden Tumoren und hoher Tumorlast besteht das Risiko eines Tumorlyse-Syndroms. Patienten engmaschig überwachen und entsprechend medizinisch behandeln.

Patienten auf Anzeichen einer Neuropathie überwachen. Bei Patienten mit neu auftretender oder sich verschlechternder peripherer Neuropathie kann ein Aufschub der Verabreichung und eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich werden.

Die Patienten engmaschig auf Fieber überwachen. Wenn sich eine febrile Neutropenie entwickelt, entsprechend dem besten medizinischen Verfahren behandeln.

Patienten, bei denen eine Hepatotoxizität auftritt, benötigen ggf. eine Verzögerung der Behandlung, eine Änderung der Dosierung oder einen Abbruch der Behandlung.

Bei Patienten mit hyperglykämischem Ereignis sollten die Glukosewerte im Serum eng überwacht werden. Ggf. eine antidiabetische Behandlung verabreichen.

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