



IQWiG-Berichte – Nr. 965

**Brentuximab Vedotin
(systemisches anaplastisches
großzelliges Lymphom) –**

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G20-10
Version: 1.0
Stand: 10.09.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Brentuximab Vedotin (systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

10.06.2020

Interne Auftragsnummer

G20-10

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Reza Fathollah-Nejad
- Christiane Balg
- Judith Kratel
- Anja Schwalm

Schlagwörter: Brentuximab Vedotin, Lymphom – Großzelliges – Ki-1-positives, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Brentuximab Vedotin, Lymphoma – Large-Cell – Anaplastic, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	1
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 F, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 F, Abschnitt 3.3)	7
3.2.1 Behandlungsdauer	8
3.2.2 Verbrauch	8
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	8
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	8
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	9
3.2.6 Versorgungsanteile	9
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	10
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	11
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	11
5 Literatur	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	4
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	10
Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	anaplastische Lymphomkinase
CHP	Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NK-Zelle	Natürliche Killerzelle
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
sALCL	systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom
T-Zelle	Thymus-Zelle
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

Brentuximab Vedotin ist ein Arzneimittel zur Behandlung des systemischen anaplastischen großzelligen Lymphoms (sALCL). Brentuximab Vedotin ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 F, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 F (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung des sALCL nachvollziehbar und plausibel dar. Er charakterisiert die Zielpopulation korrekt gemäß Fachinformation [2]. Demnach wird Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit bislang unbehandeltem sALCL angewendet.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Inzidente Patientinnen und Patienten mit reifen T- und NK-Zell-Neoplasien ohne kutane T-Zell Lymphome in Deutschland	–	927–940
2	Inzidente Patientinnen und Patienten mit sALCL	15,8	146–148
3	Erwachsene, inzidente Patientinnen und Patienten mit sALCL	97,7	143–145
4	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	87,5	125–127

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NK-Zelle: natürliche Killerzelle; pU: pharmazeutischer Unternehmer; sALCL: systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; T-Zelle: Thymus-Zelle

Nach Angaben des pU stehen spezifische epidemiologische Daten zum sALCL nur in einem sehr begrenzten Umfang zur Verfügung. Die Erkrankung ist gemäß Internationaler Statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) innerhalb der Gruppe ICD-10-Code C84 „reifzellige T(Thymus)/NK-Zell(natürliche Killerzell)-Lymphome“ unter ICD-10-Code C84.6 „Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK(anaplastische Lymphomkinase)-positiv“ und ICD-10-Code C84.7 „Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-negativ“ aufgeführt.

Da es sich beim vorliegenden Anwendungsgebiet um nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten handelt, ist es dem pU zufolge sinnvoll, zur Ermittlung der Zielpopulation von den Angaben zur Inzidenz auszugehen.

Schritt 1: Inzidente Patientinnen und Patienten mit reifen T- und NK-Zell-Neoplasien ohne kutane T-Zell Lymphome

Zunächst ermittelt der pU die Anzahl neu erkrankter Patientinnen und Patienten mit reifen T- und NK-Zell-Neoplasien ohne kutane T-Zell Lymphome, für die er eine Spanne mit Unter- und Obergrenze angibt.

Bestimmung einer Untergrenze

Als Ausgangspunkt für die Ermittlung der Untergrenze nimmt der pU die Summe der vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) [3] berichteten Fallzahlen des Jahres 2013 zu den Inzidenzen aller Altersgruppen mit den Diagnoseziffern ICD-10-Code C84 „Reifzellige T/NK-Zell-Lymphome“ (1239 Patientinnen und Patienten) und ICD-10-Code C86 „Weitere spezifizierte T/NK-Zell-Lymphome“ (298 Patientinnen und Patienten). Gemäß WHO-Klassifikation lymphoider Neoplasien sind die unter dem ICD-10-Code C86 aufgeführten Diagnosen größtenteils auch der Gruppe der reifen T- und NK-Zell-Neoplasien zuzuordnen [4,5].

Von der Summe (1537 Patientinnen und Patienten) zieht der pU die Anzahl von 610 Patientinnen und Patienten mit kutanen T-Zell Lymphomen ab. Diese als mittlere jährliche Inzidenz der Jahre 2013 bis 2015 bei Erwachsenen ab 15 Jahren angegebene Anzahl entnimmt er aus dem Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [6]. Dort wird in der Tabelle mit Angaben zur mittleren jährlichen Zahl bösartiger Neubildungen der blutbildenden und lymphatischen Organe die Kategorie der reifzelligen T / NK-Zell Neoplasien aufgeführt, welche weiter in 2 Unterkategorien „kutane T-Zell Lymphome“ und „andere T-Zell Lymphome“ unterteilt ist.

Somit bestimmt der pU die Untergrenze von 927 inzidenten Patientinnen und Patienten mit reifen T- und NK-Zell-Neoplasien ohne kutane T-Zell Lymphome im Jahr 2013 in Deutschland.

Bestimmung einer Obergrenze

Eine weitere Anzahl von 940 Patientinnen und Patienten mit reifen T- und NK-Zell-Neoplasien ohne kutane T-Zell Lymphome, die der pU als Obergrenze verwendet, entnimmt er aus derselben Tabelle des Berichtes zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [6] (siehe Abschnitt zur Bestimmung der Untergrenze), die dort als mittlere jährliche Inzidenz der Jahre 2013 bis 2015 bei Erwachsenen ab 15 Jahren in der Unterkategorie „andere T-Zell Lymphome“ angegeben ist.

Schritt 2: Inzidente Patientinnen und Patienten mit sALCL

Aus einer Veröffentlichung zu den Ergebnissen des „International Peripheral T-Cell and NK/T-Cell Lymphoma Project“ von Vose et al. [7] ermittelt der pU einen Anteil von Patientinnen und Patienten mit sALCL, den er auf die Patientenpopulation aus Schritt 1 überträgt. In der Studie wurden 1314 Patientinnen und Patienten aus weltweit 22 Zentren zwischen 1990 und 2002 mit noch nicht vorbehandeltem „peripheral T-cell lymphoma or natural killer/T-cell lymphoma“

näher betrachtet. Den Anteil in Höhe von 15,8 % errechnet der pU als Summe der Anteile der aus Europa in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit ALK-positiver (6,4 %) und ALK-negativer sALCL (9,4 %).

Aus der Übertragung des ermittelten Anteils auf die Patientenpopulation aus Schritt 1 errechnet der pU eine Spanne von 146 bis 148 inzidenten Patientinnen und Patienten mit sALCL in Deutschland.

Schritt 3: Erwachsene, inzidente Patientinnen und Patienten mit sALCL

Um die Anzahl erwachsener Patientinnen und Patienten mit sALCL zu ermitteln, berechnet der pU den Anteil Minderjähriger (0 bis 17-Jährige). Hierfür verwendet er die vom ZfKD [8] berichteten Fallzahlen des Jahres 2016 zur Inzidenz von Patientinnen und Patienten mit der Diagnose ICD-10-Code C84 „Reifzellige T/NK-Zell-Lymphome“. Unter Anwendung eines errechneten Anteils von 2,3 % Minderjähriger ermittelt der pU eine Spanne von 143 bis 145 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit sALCL.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Basierend auf einem GKV-Anteil von 87,5 % [9,10] berechnet der pU schließlich eine Spanne von 125 bis 127 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Es sind jedoch einige methodische Besonderheiten zu berücksichtigen, die im Folgenden erläutert werden.

Zur Bestimmung einer Ober- und Untergrenze in Schritt 1)

Wie aus dem Kapitel „Methoden und Datenquellen“ zu den epidemiologischen Angaben des vom Robert-Koch Institut (RKI) veröffentlichten Berichtes zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [6] hervorgeht, beruhen die berichteten Inzidenzzahlen auf den Daten des ZfKD. Somit sind die geringfügig unterschiedlichen Anzahlen der Ober- und Untergrenze nicht auf verschiedene Datenquellen, sondern vielmehr auf die abweichenden Zeitbezüge der zugrunde gelegten Daten zurückzuführen. Die Angabe einer Spanne ist somit von geringer Aussagekraft.

Zu Schritt 2)

Der vom pU in diesem Schritt verwendete Anteil der sALCL aus der Publikation von Vose et al. (2008) [7] bezieht sich nicht ausschließlich auf reife T- und NK-Zell-Neoplasien ohne kutane T-Zell Lymphome, sodass er nur bedingt auf die Population aus Schritt 1 übertragbar ist. Die dort beschriebene Population schließt auch kutane Formen, wie die der subkutanen pannikulitischen T-Zell Lymphome, ein. Die Auswirkung dieser Anteilsübertragung ist jedoch als gering einzustufen.

Anders als in einem vorherigen Verfahren zu Brentuximab Vedotin [11] zum vergleichbaren Anwendungsgebiet verwendet der pU hier aus dem „International Peripheral T-Cell Lymphoma

Project“ [7] den auf Europa bezogenen Anteil der Patientinnen und Patienten mit sALCL. Dieser Anteil verfügt über eine höhere Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext als der damals verwendete weltweite Anteil in Höhe von 12,8 % aus der Publikation von Savage et al. (2008) [12] über dieselbe Studie.

Zu Schritt 3)

Der pU geht bei der Ermittlung des Anteils Minderjähriger grundsätzlich von 0- bis 17-Jährigen aus. Die Zahlen des RKI aus dem Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, die sowohl bei der Ermittlung der Unter- als auch Obergrenze zur Anwendung kommen, sind hingegen Inzidenzen von Erwachsenen ab 15 Jahren. Allerdings ist der Effekt auf die GKV-Zielpopulation gering, da es sich insgesamt um einen sehr kleinen Anteilswert handelt.

Zusammenfassung der Bewertung

Der pU konnte im Vergleich zur vorherigen Bewertung aus dem Jahr 2012 [11] auf vollständigere und differenziertere Inzidenzzahlen vom ZfKD zurückgreifen und aufgrund dessen eine genauere Schätzung der Ausgangsbasis für die Herleitung in Schritt 1 vornehmen. Der pU führt hier trotz kleinerer methodischer Mängel eine präzisere Ermittlung der Zielpopulation durch, indem er beispielsweise die Unterscheidung in kutane und andere Formen der reifen T- und NK-Zell-Neoplasien berücksichtigt oder, wie zu Schritt 3 beschrieben, einen geeigneteren Anteil wählt.

Somit ist insgesamt die vom pU angegebene Spanne der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auf Grundlage der von ihm in Modul 3 F hierzu zitierten und in der Bewertung herangezogenen Quellen trotz kleinerer methodischer Mängel in der Größenordnung plausibel.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU schätzt die Entwicklung zukünftiger jährlicher Inzidenzen des sALCL für die Jahre 2020 bis 2025 und geht dabei von überwiegend konstanten Anzahlen zu den Inzidenzen aus Schritt 1, konstanten Anteilen aus Schritt 2 und 3 sowie einer weitestgehend stabilen Bevölkerungsentwicklung [13] aus.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 F, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 F (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch von Brentuximab Vedotin entnimmt der pU aus der Fachinformation [2]. Für die Kombinationspartner CHP lassen sich entsprechende Angaben nicht dieser Fachinformation entnehmen und der pU verweist in diesem Zusammenhang auf die Zulassungsstudie ECHELON-2. Die Ausführungen vom pU zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch von CHP wurden mit den entsprechenden Informationen aus einer Publikation zur Zulassungsstudie ECHELON-2 überprüft [14].

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU setzt für die Therapie von Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP 6 bis 8 Zyklen an. Dies entspricht der Fachinformation [2] und den Informationen zur Zulassungsstudie ECHELON-2 [14]. Die Anwendung von Brentuximab Vedotin, Cyclophosphamid und Doxorubicin erfolgt jeweils an Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus. Prednison wird jeweils an den Tagen 1 bis 5 eines jeden 21-Tage-Zyklus verabreicht.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Brentuximab Vedotin (1,8 mg / kg Körpergewicht pro Gabe) als intravenöse Infusion richtet sich nach dem Körpergewicht der Patientinnen und Patienten [2]. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht von 77,0 kg gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 zugrunde [15].

Der Verbrauch von Cyclophosphamid (750 mg / m² pro Gabe) und Doxorubicin (50 mg / m² pro Gabe), jeweils als intravenöse Applikation, richtet sich nach der Körperoberfläche der Patientinnen und Patienten. Für seine Berechnungen legt der pU eine Körperoberfläche von 1,90 m² zugrunde, die er anhand der durchschnittlichen Körpermaße gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [15] sowie der Du-Bois-Formel ermittelt. Für Prednison setzt der pU die Dosis von 100 mg als orale Darreichungsform an.

Der pU verwendet korrekt die Angaben aus der Fachinformation von Brentuximab Vedotin [2] und den Informationen zur Zulassungsstudie ECHELON-2 [14].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Steuer vom 01.06.2020 der von ihm angesetzten Packungen wieder.

Für Cyclophosphamid und Doxorubicin werden für die Kostenberechnung ausschließlich Einzelpackungen herangezogen. Es stehen wirtschaftlichere Packungsgrößen mit mehreren Einzelflaschen zur Verfügung. Zudem kann für die erforderliche Dosierung von 95 mg Doxorubicin eine zweckmäßigere Flasche mit 100 mg Wirkstoff anstelle von 2-mal 50 mg zugrunde gelegt werden.

Die Kostenberechnung für die erforderlichen 60 bis 80 Tabletten mit je 50 mg Prednison erfolgt ausschließlich über Packungen zu je 10 Tabletten. Wirtschaftlicher ist die zusätzliche Verwendung von Packungsgrößen mit jeweils 20 und 50 Tabletten.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt die Kosten für eine Primärprophylaxe mit Wachstumsfaktoren (Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktoren) an, die gemäß der Fachinformation von Brentuximab Vedotin

[2] für alle Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen wird. Für die Kostenberechnung legt der pU den Wirkstoff Pegfilgrastim zugrunde. Für diesen Wirkstoff steht ein wirtschaftlicheres Präparat als vom pU herangezogen zur Verfügung.

Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen z. B. für routinemäßige EKG-Überwachungen bei Doxorubicin [16] angesetzt werden.

Der pU setzt die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe korrekt an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 68 894,04 bis 91 858,72 €(eigene Addition). Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und die Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind in der Größenordnung plausibel bzw. plausibel.

Die vom pU angegebenen Kosten für die Primärprophylaxe mit Wachstumsfaktoren als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen niedriger aus, wenn ein wirtschaftlicheres Präparat zugrunde gelegt wird. Zudem berücksichtigt der pU nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass die Anzahl der errechneten Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation eine deutliche Überschätzung darstellt und somit die maximale Patientenzahl abbildet.

Die Zielpopulation sei unter anderem um Patientinnen und Patienten zu reduzieren, die aufgrund ihres eingeschränkten Gesundheitszustandes und Komorbiditäten grundsätzlich nicht für eine Kombinationschemotherapie infrage kommen.

Zudem geht der pU davon aus, dass Patientinnen und Patienten, für die aufgrund ihres Ausschlusses aus der Zulassungsstudie ECHELON-2 keine Evidenz vorliegt, in Zukunft nicht mit Brentuximab Vedotin behandelt werden. Dies seien die vermehrt jüngeren Patientinnen und Patienten mit einer ALK-positiven sALCL und mit einem Internationaler prognostischer Index < 2. Der pU schätzt, dass sich die GKV-Zielpopulation allein dadurch auf 99 Patientinnen und Patienten verringert.

Der Versorgungsanteil verringere sich außerdem aufgrund von Kontraindikationen insbesondere durch die Bestandteile der Chemotherapie.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Brentuximab Vedotin ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Bewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

- Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit bislang unbehandeltem sALCL in Kombination mit CHP

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison	erwachsene Patientinnen und Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)	125–127	Die vom pU angegebene Spanne der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist in der Größenordnung plausibel.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison	erwachsene Patientinnen und Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)	68 894,04–91 858,72 ^b davon Brentuximab Vedotin: 65 863,38–87 817,84 Cyclophosphamid: 765,60–1020,80 Doxorubicin: 2143,80–2858,40 Prednison: 121,26–161,68	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die vom pU angegebenen Kosten für die Primärprophylaxe mit Wachstumsfaktoren als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen niedriger aus, wenn ein wirtschaftlicheres Präparat zugrunde gelegt wird. Zudem berücksichtigt der pU nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
<p>a. Angabe des pU b. Addition der Angaben im Dossier. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Takeda. Adcetris 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 05.2020 [Zugriff: 20.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001): Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt; Datenbankabfrage (C84, C86) [online]. 17.12.2019 [Zugriff: 15.04.2020]. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
6. Robert Koch-Institut (Ed). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: RKI; 2016. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile.
7. Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol 2008; 26(25): 4124-4130.
8. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001): altersbezogene Inzidenz peripherer u. kutaner T-Zell-Lymphome (C84) in Deutschland im Jahr 2016; Datenbankabfrage (C84) [online]. 17.12.2019 [Zugriff: 15.04.2020]. URL: <https://www.krebsdaten.de/abfrage>.
9. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln; Stand: Juli 2019 [online]. [Zugriff: 10.03.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf.

10. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand: Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf; Stand: 30.09.2019 [online].

[Zugriff: 10.03.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brentuximab Vedotin: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G12-05 [online].

21.02.2013 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 153). URL:

https://www.iqwig.de/download/G12-05_Brentuximab_Vedotin_Bewertung_35a_Abs1_Satz10_SGBV.pdf.

12. 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): 5496-5504.

13. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland [online].

[Zugriff: 10.09.2019]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabelleErgebnis/12421-0001>.

14. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393(10168): 229-240.

15. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 27.09.2019]. URL:

<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?blob=publicationFile&v=4>.

16. Teva. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Mai 2016 [online]. [Zugriff: 22.05.2020]. URL:

<http://www.fachinfo.de>.