



IQWiG-Berichte – Nr. 1211

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

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V
(Ablauf Befristung)**

Dossierbewertung

Auftrag: G21-21
Version: 1.0
Stand: 29.09.2021

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

01.07.2021

Interne Auftragsnummer

G21-21

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

Die vorliegende Bewertung erfolgte ohne die Einbindung einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Reza Fathollah-Nejad
- Christiane Balg
- Corinna ten Thoren
- 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	2
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	12
5 Literatur	13

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: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	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 großzelliges 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

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 08.06.2020 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 03.12.2020 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.07.2021 aus. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Brentuximab Vedotin erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

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

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

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

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 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 erweiterten 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 weist darauf hin, dass er auf Grundlage der Dossierbewertung und des Beschlusses des G-BA zum erstmaligen Verfahren zu Brentuximab Vedotin aus dem Jahr 2020 [3,4] keine neue Berechnung der Zielpopulation durchführt. Er legt dieselbe Herleitung der GKV-Zielpopulation und dieselben Quellen wie im Dossier [5] zum erstmaligen Verfahren vor. Dies wird im Folgenden dargestellt.

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) [6] 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) (Datenstand: 17.12.2019). 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 [7].

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 2011 bis 2013 bei Betroffenen ab 15 Jahren angegebene Anzahl entnimmt er aus dem Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [8]. 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 als Untergrenze die Anzahl 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 [8] (siehe Abschnitt zur Bestimmung der Untergrenze), die dort als mittlere jährliche Inzidenz der Jahre 2011 bis 2013 bei Betroffenen 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. [9] ermittelt der pU einen Anteil von Patientinnen und Patienten mit sALCL, den er auf die Patientenpopulation aus Schritt 1 überträgt. In dieser 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. Aus den hieraus zu entnehmenden Anteilswerten ALK-positiver (6,4 %) und ALK-negativer Fälle (9,4 %) bildet er die Summe der Anteile aller in Europa in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in Höhe von 15,8 %.

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 Jahre). Hierfür verwendet er die vom ZfKD [10] 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 berechneten GKV-Anteil von 87,5 % [11,12] 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 [8] 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 und eventuell auswertungstechnische Unterschiede zurückzuführen. Die Angabe einer Spanne ist somit von geringer Aussagekraft.

Auf Basis aktualisierter Angaben des ZfKD (Datenstand: 16.03.2021) mit höheren Inzidenzen für die ICD-10-Codes C84 und C86 für das Jahr 2013 sowie für das neu ausgewiesene Jahr 2017 ergeben sich etwas höhere Patientenzahlen für diesen Schritt.

Zu Schritt 2

Der vom pU in diesem Schritt verwendete Anteil der sALCL aus der Publikation von Vose et al. (2008) [9] 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 im vergleichbaren Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2012 [13] verwendet der pU hier aus dem „International Peripheral T-Cell Lymphoma Project“ [9] den auf Europa bezogenen Anteil der Patientinnen und Patienten mit sALCL. Diesem Anteil ist eine höhere Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext zu unterstellen als der damals verwendete europäische sowie außereuropäische Anteil in Höhe von 12,8 % aus der Publikation von Savage et al. (2008) [14] über dieselbe Studie.

Zu Schritt 3

Der pU geht bei der Ermittlung des Anteils Minderjähriger grundsätzlich von Patientinnen und Patienten in einer Altersspanne von 0 bis 17 Jahren aus. Die Zahlen des RKI aus dem Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [8], die sowohl bei der Ermittlung der Unter- als auch Obergrenze zur Anwendung kommen, beschreiben hingegen Inzidenzen von Betroffenen ab 15 Jahren. Allerdings ist der Effekt auf den Umfang der GKV-Zielpopulation gering, da es sich insgesamt um einen sehr kleinen Anteilswert handelt.

Gesamtbewertung

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 ist trotz kleinerer methodischer Mängel und des vorhandenen neueren Datenstandes zu den Inzidenzangaben aus Schritt 1 in der Größenordnung plausibel. Dies entspricht der Einschätzung aus dem vorherigen Verfahren [3], bei dem der pU dieselbe Herleitung der GKV-Zielpopulation vorgelegt hatte.

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 [15] 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 der Fachinformation [2]. Die Ausführungen vom pU zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch von CHP entsprechen den Angaben aus einer Publikation zur Zulassungsstudie ECHELON-2 [16]. Diese Angaben befinden sich nun auch in Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Brentuximab Vedotin [2].

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 [16]. 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 Erwachsener von 77,0 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 zugrunde [17].

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 gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes zu den durchschnittlichen Körpermaßen Erwachsener aus dem Jahr 2017 [17] 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 [16].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2021 der von ihm angesetzten Packungsgrößen wieder.

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. Die Kosten dafür sind nachvollziehbar.

Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Hinblick auf Kontrolluntersuchungen z. B. für Röntgenaufnahmen der Lunge und des Thorax bei der Gabe von Doxorubicin [18] angesetzt werden, die der pU nicht berücksichtigt.

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 66 474,15 bis 88 676,27 € (eigene Addition der Angaben des pU). 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 plausibel.

Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen beinhalten die Kosten für eine Primärprophylaxe mit Wachstumsfaktoren. Diese sind nachvollziehbar. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden.

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.

Der Umfang der Zielpopulation wird gemäß pU um Patientinnen und Patienten reduziert, die aufgrund ihres eingeschränkten Gesundheitszustandes und von Komorbiditäten grundsätzlich nicht für eine Kombinationschemotherapie infrage kommen. Die Anwendung von Brentuximab Vedotin wird laut pU zusätzlich durch die in der Fachinformation genannten Kontraindikationen eingeschränkt. Geeignete Daten für eine Quantifizierung der Anzahl dieser Patientinnen und Patienten liegen nach Angaben des pU jedoch nicht vor.

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	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: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison	erwachsene Patientinnen und Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom	60 151,23– 80 245,71 ^b	4924,92– 6566,56 ^b	1398– 1864 ^b	66 474,15– 88 676,27 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Angaben des pU zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen beinhalten Kosten für eine Primärprophylaxe mit Wachstumsfaktoren. Diese sind nachvollziehbar. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden. Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
davon						
Brentuximab Vedotin		58 224,78– 77 633,04	4924,92– 6566,56	426,00– 568,00	63 575,70– 84 767,60	
Cyclophosphamid		186,92– 280,12	0	486,00– 648,00	672,92– 928,12	
Doxorubicin		1657,80– 2210,40	0	486,00– 648,00	2143,80– 2858,40	
Prednison	81,73– 122,15	0	0	81,73– 122,15		

a. Angaben des pU

b. Eigene Addition der Angaben im Dossier.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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. Fachinformation ADCETRIS 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 21.03.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brentuximab Vedotin (systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 06.09.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/g20-10_brentuximab-vedotin_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom (sALCL)) vom 03.12.2020 [online]. 2020 [Zugriff: 25.02.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4589/2020-12-03_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-564_BAnz.pdf.
5. Takeda. Brentuximab Vedotin (ADCETRIS): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 24.09.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/557/#dossier>.
6. 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]. 2019 [Zugriff: 15.04.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
7. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016; 127(20): 2375-2390. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>.
8. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [online]. 2016. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_node.html; letzter Zugriff 15.05.2020.
9. Vose J, Armitage J, Weisenburger D et al. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. J Clin Oncol 2008; 26(25): 4124-4130. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.16.4558>.

10. 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]. 2019 [Zugriff: 15.04.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
11. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2020 [Zugriff: 29.03.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/G/GKV/KF2_020Bund_Maerz_2020.pdf.
12. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf. Stand: 30.09.2019 [online]. 2019 [Zugriff: 10.03.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brentuximab Vedotin – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2013 [Zugriff: 06.09.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/g12-05_brentuximab_vedotin_bewertung_35a_abs1_satz10_sgbv.pdf.
14. Savage KJ, Harris NL, Vose 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. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-01-134270>.
15. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland [online]. 2019. URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabelleErgebnis/12421-0001_letzter_Zugriff_10.09.2019.
16. 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 2019; 393(10168): 229-240. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32984-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32984-2).
17. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 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.
18. Teva. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: März 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 21.03.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.