

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

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

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

Vom 16. Dezember 2021

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

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

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

Brentuximab Vedotin

Beschluss vom: 16. Dezember 2021
In Kraft getreten am: 16. Dezember 2021
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Mai 2020):

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

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

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

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

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

Erwachsene mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↑	Vorteil beim Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie ECHELON-2:

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

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

Mortalität

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

Morbidität

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

(Fortsetzung)

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

(Fortsetzung)

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen (Datenschnitt vom 15.08.2018)

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

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

EORTC-QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EoT = Behandlungsende; EQ-5D-VAS = Visuelle Analogskala des EuroQoL-5-Dimensions-Fragebogen; FACT/GOG-Ntx = Functional Assessment of Cancer Therapy / Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; LS-MW = Kleinste-Quadrate-Mittelwert; MW = Mittelwert; MWD = Mittelwertdifferenz; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PFS = Progressionsfreies Überleben; SD = Standardabweichung; SE = Standardfehler; vs. = versus

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

Erwachsene mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)

ca. 125 – 127 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)

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

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

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

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

Berlin, den 16. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken