



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

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

Brentuximab Vedotin

Vom 5. September 2019

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekosten	17
4.	Verfahrensablauf	17
5.	Beschluss	19
6.	Anhang.....	32
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	32
B.	Bewertungsverfahren	40
1.	Bewertungsgrundlagen.....	40
2.	Bewertungsentscheidung	40
2.1	Nutzenbewertung	40
2.1.1	Zusatznutzen des Arzneimittels.....	40
2.1.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	40
2.1.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	40
2.1.4	Therapiekosten.....	40
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	41
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	42
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	45
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	46
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	46
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	47
5.1	Stellungnahme Takeda GmbH	47
5.2	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	122
5.3	Stellungnahme TEVA GmbH.....	128

5.4	Stellungnahme MSD SHARP & DOHME GMBH	135
5.4	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	141
1.1	Stellungnahme DGHO.....	150
D.	Anlagen	173
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	173

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

Am 6. Februar 2019 hat Brentuximab Vedotin die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet („ADCETRIS® wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD)“) erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 4. März 2019, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Brentuximab Vedotin zur Behandlung des Hodgkin-Lymphoms ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Juni 2019 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G19-09) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Dossierbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA, die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin (Adcetris®) gemäß Fachinformation

ADCETRIS® wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Brentuximab Vedotin wie folgt bewertet:

Für Brentuximab Vedotin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD) liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (A+AVD) zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV liegen Ergebnisse der multizentrischen, offenen, randomisierten Phase III-Studie ECHELON-1 vor.

Studie ECHELON-1

Die Studie wurde mit bislang unbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem klassischem HL im Stadium III und IV durchgeführt. Die Zulassung von A+AVD ist auf Patienten im Stadium IV beschränkt, da ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für Patienten im Stadium III nicht festgestellt werden konnte². Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Analysen der ECHELON-1 Studie für die bewertungsrelevante Subgruppe im Stadium IV vor, welche für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.

Insgesamt wurden 1.334 Patienten auf die beiden Studienarme im Verhältnis 1:1 randomisiert, wobei eine Stratifizierung nach Region und International Prognostic Factor Project (IPFP)-Risikofaktoren erfolgte. Davon wiesen 64 % der Patienten im A+AVD-Arm und 63 % im Kontrollarm ein HL im Stadium IV auf. Diese Patienten waren im Median 36 bzw. 38 Jahre alt. Über die Hälfte der Patienten wiesen B-Symptome und ≥ 2 IPFP-Risikofaktoren auf. Der überwiegende Teil der Patienten hatte einen ECOG Performance Status (PS) von 0-1 und eine extranodale Beteiligung bei initialer Diagnose.

Von den eingeschlossenen Patienten befanden sich 425 bzw. 421 Patienten im Stadium IV. Hiervon wurden 424 bzw. 413 mit der Studienmedikation behandelt. Die Patienten erhielten an Tag 1 und Tag 15 eines 28-Tage-Zyklus A+AVD bzw. die Kontrollmedikation bestehend aus Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin (ABVD). Nach zwei Zyklen fand eine PET- und CT-basierte Krankheitsbeurteilung statt. Patienten mit einem Deauville-Score von ≤ 4 setzten die zugewiesene Behandlung gemäß Randomisierung für maximal vier weitere Zyklen fort. Patienten mit einem Deauville-Score von 5 konnten nach Ermessen des ärztlichen Studienpersonals eine alternative Therapie zur Fortführung der Erstlinienbehandlung erhalten. Bezogen auf die Sicherheitspopulation der ECHELON-1 Studie erfolgte ein Wechsel der Erstlinientherapie jedoch nur für 2 % der Patienten im

² European Public Assessment Report- Variation- Adcetris® (13. März 2019)

Stadium IV. Für Patienten mit partieller Remission (PR) oder PET-positiver Erkrankung nach Abschluss der Erstlinientherapie war eine konsolidierende Strahlentherapie erlaubt. Gemäß der Fachinformation von Brentuximab Vedotin wird eine prophylaktische Gabe von G-CSF ab dem 1. Zyklus von A+AVD zur Vermeidung des Auftretens einer febrilen Neutropenie empfohlen. In der ECHELON-1 Studie wurde diese Empfehlung erst an die Studienzentren kommuniziert, nachdem bereits mindestens 86 % der Patienten eingeschlossen waren, sodass nur ein geringer Anteil der Studienpopulation die Prophylaxe mit G-CSF erhalten hat (13 % bzw. 8%).

Die derzeit noch laufende Studie wird an 218 Studienzentren in 21 Ländern in Asien, Europa und Amerika durchgeführt. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte von November 2012 bis Januar 2016. Als Studienende wurde das Erreichen von 112 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben definiert (etwa 5 Jahre nach Einschluss des letzten Patienten). Für die vorliegende Bewertung werden die Ergebnisse des Datenschnittes der primären Analyse für den primären Endpunkt modifiziertes Progressionsfreies Überleben (mPFS) vom 20. April 2017 herangezogen. Der pharmazeutische Unternehmer adressiert in seinen Stellungnahmen einen post hoc definierten Datenschnitt vom 18. April 2018, der zur Beurteilung der Rückbildung peripherer Neuropathien durchgeführt wurde. Da es sich hierbei nicht um einen prä-spezifizierten Datenschnitt handelt, welcher kein Bestandteil des Zulassungsverfahrens war und zudem nur selektive Informationen zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen enthält, wird dieser für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Unsicherheiten der Studie ECHELON-1

Eine wesentliche Unsicherheit der Studie ECHELON-1 besteht darin, dass das im Kontrollarm eingesetzte ABVD-Schema nicht dem derzeit als allgemein anerkannt angesehenen Behandlungsstandard in Deutschland für die von der Studie umfasste Patientenpopulation entspricht. Deutsche Studienzentren waren an der Durchführung der ECHELON-1 Studie nicht beteiligt. Entsprechend den Empfehlungen der deutschen S3 Leitlinie³ sollen Patienten bis zu 60 Jahren mit fortgeschrittenem HL mit BEACOPP_{eskaliert}⁴ behandelt werden. Nur für Patienten, die aufgrund ihres Alters, Allgemeinzustandes oder relevanter Komorbiditäten kein BEACOPP_{eskaliert}⁴ erhalten können, wird gemäß Leitlinienempfehlungen ABVD eingesetzt. In der ECHELON-1 Studie wiesen jedoch nur 14 % der Patienten ein Alter von ≥ 60 Jahren und 5 % einen ECOG PS von 2 auf. Auch in den eingebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften wurde darauf hingewiesen, dass in Deutschland für Patienten, die eine intensive Therapie tolerieren, nicht ABVD sondern BEACOPP_{eskaliert}⁴ den Therapiestandard darstellt.

Darüber hinaus entspricht die Anwendung von Bleomycin in der ECHELON-1 Studie über sechs Chemotherapiezyklen nicht mehr dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse. Laut der deutschen S3 Leitlinie³ sollen ältere Patienten mit fortgeschrittenem HL nur zwei Zyklen ABVD erhalten und die Behandlung anschließend für weitere 4 bis 6 Zyklen mit AVD (Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin) fortgesetzt werden.

Aus diesen Gesichtspunkten erscheint es gerechtfertigt, den Ergebnissen der ECHELON-1 Studie nur eine begrenzte Aussagekraft für den deutschen Versorgungskontext beizumessen.

³ Leitlinienprogramm Onkologie - S3-Leitlinie Hodgkin Lymphom - Version 2.1 - April 2019

⁴ Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison (BEACOPP)

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der ECHELON-1 Studie definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Ursache. Für die vorliegende Bewertung wird die stratifizierte Analyse des Gesamtüberlebens herangezogen.

Die Behandlung mit A + AVD führte im Vergleich zu ABVD zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (Hazard Ratio = 0,52 [0,27; 0,995], p-Wert = 0,044). Die mediane Überlebenszeit war in beiden Studienarmen nicht erreicht. Aufgrund der nur sehr wenigen eingetretenen Ereignisse in den Studienarmen von 3% bzw. 6% sind die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wenig aussagekräftig.

Morbidität

Modifiziertes Progressionsfreies Überleben (mPFS) / Therapieversagen

Der primäre Endpunkt der ECHELON-1 Studie war das modifizierte progressionsfreie Überleben. Dieses wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer progressiven Erkrankung, des Todes jeglicher Ursache oder bei Patienten mit einem unvollständigen Ansprechen der Erhalt einer anschließenden antineoplastischen Chemo- oder Strahlentherapie für das HL nach planmäßigem Abschluss der Erstlinientherapie.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von A+AVD. Das mediane mPFS war in beiden Studienarmen nicht erreicht. Das Ereignis Krankheitsprogression trat bei > 60 % der Patienten mit einem mPFS-Ereignis auf, sodass das Ergebnis zum mPFS maßgeblich durch dieses Ereignis beeinflusst wird.

Bei dem Endpunkt mPFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erfasst. Die Krankheitsprogression wurde mittels der Kriterien von Cheson et al. 2007 beurteilt. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels morphologischen bzw. bildgebenden Verfahren.

Auf Basis der vorliegenden Operationalisierung des Endpunktes mPFS lassen sich keine hinreichend belastbaren Schlussfolgerungen zu Therapieeffekten bezüglich eines Therapieversagens und damit eines Scheiterns des Heilungsversuches ableiten.

Das Ziel der Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ist das Erreichen einer CR, welche die Voraussetzung für einen möglichen kurativen Therapieausgang darstellt. Im Rahmen der Einzelkomponente „Krankheitsprogression“ wurden jedoch nicht alle Ereignisse erfasst, die das Nicht-Erreichen einer CR repräsentieren (z.B. stabile Erkrankung (SD), partielle Remission (PR)), sondern ausschließlich das Ereignis einer progressiven Erkrankung (PD). Hinzu kommt, dass bei einem relevanten Anteil der Patienten, die mindestens eine Folgetherapie erhalten haben, eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt wurde (34 % bzw. 37 %), welche in der Folgetherapie grundsätzlich weiterhin ein kuratives Potential aufweist.

Im Rahmen der dritten Einzelkomponenten „Erhalt einer anschließenden antineoplastischen Chemo- oder Strahlentherapie für das HL nach planmäßigem Abschluss der Erstlinientherapie“ war nicht nachvollziehbar, wie die Entscheidung zur Initiierung und Art der anschließenden antineoplastischen Therapie getroffen wurde. Eine konsolidierende Strahlentherapie, welche gemäß Operationalisierung als Folgetherapie im Rahmen des

mPFS gewertet wurde, ist laut Leitlinienempfehlungen Bestandteil der Erstlinientherapie und daher nur bedingt als Folgetherapie zu werten.

Aus diesen Gesichtspunkten werden die Ergebnisse zum Endpunkt mPFS in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Rezidivfreies Überleben

Ausgehend von dem hier vorliegenden kurativen Therapieansatz stellen Rezidive patientenrelevante Ereignisse dar.

Mit seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu den post hoc definierten Endpunkten Rezidivfreies Überleben (RFS) und Zeit bis zum Rezidiv vor. Das RFS ist definiert als die Zeit ab CR bis zum Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache bei Patienten mit CR. Die Zeit bis zum Rezidiv ist definiert als die Zeit ab CR bis zum Rezidiv bei Patienten mit einer CR nach Abschluss der Erstlinientherapie.

Entsprechend der Operationalisierung der Endpunkte RFS und Zeit bis zum Rezidiv wurden nur Patienten mit einer CR bzw. mit einer CR nach Abschluss der Erstlinientherapie berücksichtigt. Durch den hierdurch entstehenden Randomisierungsbruch sind die Ergebnisse beider Endpunkte per se potentiell hochverzerrt. Für die vorliegende Bewertung wird der Endpunkt RFS herangezogen, bei dem eine höhere Anzahl an Patienten umfasst ist und auch Todesfälle einbezogen werden.

In der Ereigniszeitanalyse, bei der die Zeitpunkte der Rezidivereignisse bzw. Todesfälle berücksichtigt werden, zeigt sich für den Endpunkt RFS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von A+AVD. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der jeweiligen Ereignisse (Rezidiv bzw. Tod) ist in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Auch bezogen auf die Ereignisraten zum Datenschnitt vom 20. April 2017 liegt ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von A+AVD vor.

Eine Unsicherheit des Endpunktes RFS besteht darin, dass auch Patienten berücksichtigt werden, welche zum Zeitpunkt der Interims-PET ein CR aufweisen, sodass auch Rezidive vor Abschluss der Erstlinientherapie erfasst sein können. Zudem wurde bei einem relevanten Anteil der Patienten, die mindestens eine Folgetherapie erhalten haben, eine potentiell kurative autologe Stammzelltransplantation durchgeführt (34 % bzw. 37 %), wodurch die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zum RFS erschwert wird.

Aufgrund des Randomisierungsbruchs und der weiteren beschriebenen Unsicherheiten können die Ergebnisse des Endpunktes RFS nicht für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.

Ereignisfreies Überleben

Das Ereignisfreie Überleben war in der ECHELON-1 Studie definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zu jeglicher Ursache des Therapieversagens, definiert als:

- Krankheitsprogression nach Cheson et al. 2007 (progressive disease (PD))
- vorzeitiger Behandlungsabbruch jeglicher Ursache
- Tod jeglicher Ursache

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant.

Bezüglich der Einzelkomponente „vorzeitiger Behandlungsabbruch jeglicher Ursache“ wurden die Gründe für einen vorzeitigen Behandlungsabbruch nicht berichtet.

Auf Basis der vorliegenden Operationalisierung des Endpunktes EFS lassen sich keine hinreichend belastbaren Schlussfolgerungen zu Therapieeffekten hinsichtlich eines Versagens des kurativen Therapieansatzes und damit des Heilungsversuches ableiten. Ein für die Nutzenbewertung relevanter Endpunkt sollte so operationalisiert werden, dass das Scheitern der potentiellen Heilung erfasst wird.

Das Ziel der Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ist das Erreichen einer CR, welche die Voraussetzung für einen möglichen kurativen Therapieausgang darstellt. Im Rahmen der Einzelkomponente „Krankheitsprogression“ wurden jedoch nicht alle Ereignisse erfasst, die das Nicht-Erreichen einer CR repräsentieren (z.B. stabile Erkrankung (SD), partielle Remission (PR)), sondern ausschließlich das Ereignis einer progressiven Erkrankung (PD). Hinzu kommt, dass bei einem relevanten Anteil der Patienten, die mindestens eine Folgetherapie erhalten haben, eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt wurde (34 % bzw. 37 %), welche in der Folgetherapie grundsätzlich weiterhin ein kuratives Potential aufweist.

Unabhängig von den oben beschriebenen Unsicherheiten der vorliegenden Operationalisierung des Endpunktes EFS, liegt für diesen Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Am häufigsten trat das Ereignis „Krankheitsprogression“ bei 14 % bzw. 17 % der Patienten auf, gefolgt vom Ereignis „vorzeitiger Behandlungsabbruch jeglicher Ursache“ bei 8 % bzw. 6% der Patienten.

Gesundheitsstatus (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde in der ECHELON-1 Studie anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Auf Basis der Mittelwertdifferenz zeigen sich zur End-of-Treatment (EoT)-Visite und 9 Monate nach EoT keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für die Erfassung der Symptomatik wurden in der ECHELON-1 Studie die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens verwendet. Es werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen seiner Stellungnahme eingereichten Auswertungen zum EORTC QLQ-C30 herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß prä-Spezifikation im Studienprotokoll anhand der Mittelwertdifferenz. Im Vergleich zu Mittelwertdifferenzen weisen Responderanalysen auf Basis einer MID für die klinische Bewertung von Effekten Vorteile auf. Für den EORTC QLQ-C30 liegt eine validierte MID vor, welche bereits in früheren Nutzenbewertungen herangezogen worden ist. Aus Sicht des G-BA wäre daher eine zusätzliche Auswertung anhand von Responderanalysen wünschenswert gewesen.

Zum Zeitpunkt der EoT Visite zeigen sich in der Skala Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen sowie im Item Schlaflosigkeit statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von A+AVD. Es lässt sich jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass die Effekte jeweils klinisch relevant sind (Konfidenzintervall des Hedges' g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches). Zum Zeitpunkt 9 Monate nach EoT zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von A+AVD in dem Item Diarrhö, für welchen jedoch gleichermaßen nicht mit hinreichender Sicherheit ein klinisch relevanter Effekt abgeleitet werden kann.

Lebensqualität

Für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens verwendet. Es werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen seiner Stellungnahme eingereichten Auswertungen zum EORTC QLQ-C30 herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß prä-Spezifikation im Studienprotokoll anhand der Mittelwertdifferenz. Wie oben beschrieben wären aus Sicht des G-BA zusätzliche Auswertungen anhand von Responderanalysen wünschenswert gewesen.

Zum Zeitpunkt der EoT Visite zeigen sich in der Skala physische Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von A+AVD. Da das Konfidenzintervall des Hedges' g für alle drei Skalen vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches liegt, werden die Effekte als klinisch relevant gewertet. Für die globale Skala allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von A+AVD zum Zeitpunkt der EoT-Visite. Aufgrund der Lage des Konfidenzintervalls des Hedges' g lässt sich allerdings ein klinisch relevanter Effekt nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten.

Zum Zeitpunkt 9 Monate nach EoT sind für die fünf Skalen allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität, physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und soziale Funktion keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vorhanden. Für die Skala kognitive Funktion liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von A+AVD zum Zeitpunkt 9 Monate nach EoT vor. Dieser Effekt kann basierend auf dem Konfidenzintervall des Hedges' g nicht mit hinreichender Sicherheit als klinisch relevant interpretiert werden.

Unter Berücksichtigung der bereits intensiven und für die Patienten belastenden Polychemotherapie ABVD im Kontrollarm sowie des vorliegenden kurativen Therapieansatzes, erachtet der G-BA sowohl die Lebensqualität der Patienten unter der Behandlung als auch nach Ende der Behandlung als relevant. Zudem wurde im Rahmen der mündlichen Anhörung seitens der medizinischen Fachgesellschaften betont, dass aufgrund der bereits erzielten hohen Heilungsraten unter Einsatz von BEACOPP_{eskaliert} bzw. ABVD, insbesondere die Reduzierung von Akut- und Langzeitschäden und die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten sowohl während als auch nach Ende der Behandlung im Vordergrund steht.

In der Gesamtschau zeigen sich somit unter der Behandlung mit A+AVD im Vergleich zu ABVD nachteilige Effekte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Bezogen auf den Zeitraum nach Beendigung der Behandlung mit A+AVD und ABVD sind keine als klinisch relevant interpretierbaren Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gegeben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse traten in beiden Studienarmen nahezu bei jedem Patienten mindestens einmal auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden lediglich ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von A+AVD.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Für schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von A+AVD vor.

Abbruch ≥ 1 Komponente der Studienmedikation wegen UE

Für den Abbruch mindestens einer Komponente der Studienmedikation aufgrund von UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von A+AVD.

In der ECHELON-1 Studie wurde der Abbruch von Bleomycin im Rahmen der ABVD-Therapie im Kontrollarm als Ereignis gewertet. Bei Patienten im höheren biologischen Alter soll entsprechend dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse Bleomycin im Rahmen des ABVD-Schemas regelhaft nach zwei Zyklen Chemotherapie abgesetzt werden. Daher ist unsicher, inwieweit die festgestellten Effekte für den Endpunkt „Abbruch ≥ 1 Komponente der Studienmedikation wegen UE“ auf den aktuellen Versorgungskontext für die Patienten im höheren biologischen Alter übertragbar sind.

Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 1 % in einem Studienarm

Hinsichtlich schwerer UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 1 % in einem Studienarm liegen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von A+AVD für folgende SOCs vor: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Untersuchungen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, psychiatrische Erkrankungen.

SUE mit Inzidenz > 5 % in einem Studienarm

Bezüglich spezifischer SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm liegt für die System Organ Class (SOC) Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bzw. im Preferred Term (PT) febrile Neutropenie und in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von A+AVD vor.

UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3 und SUE)

Bezüglich der UE von besonderem Interesse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von A+AVD für die Standardised MedDRA Query (SMQ) interstitielle Lungenerkrankung. Die pulmonale Toxizität unter ABVD wird vorwiegend auf den Wirkstoff Bleomycin zurückgeführt. In der ECHELON-1 Studie wurde Bleomycin über sechs Zyklen verabreicht. Da wie bereits oben ausgeführt im aktuellen Versorgungskontext Bleomycin bei Patienten mit höherem biologischen Alter im Rahmen der ABVD-Chemotherapie nach zwei Zyklen regelhaft abgesetzt werden soll, ist auch hier unsicher, inwieweit die festgestellten Effekte auf den aktuellen Versorgungskontext für Patienten im höheren biologischen Alter übertragen werden können.

Für die Endpunkte jegliche periphere Neuropathie (SMQ), periphere motorische Neuropathie (Standardised Search Query (SSQ)), periphere sensorische Neuropathie (SSQ), Neutropenie, febrile Neutropenie und Neutropenie des Schweregrades 3 oder 4 mit Infektion liegen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von A+AVD vor. Bezüglich der Endpunkte Neutropenie, febrile Neutropenie und Neutropenie des Schweregrades 3 oder 4 mit Infektion ist die Interpretation der Ergebnisse mit Unsicherheiten behaftet. Laut Fachinformation von Brentuximab Vedotin wird für die Vermeidung febriler Neutropenien ab dem ersten Behandlungszyklus mit A+AVD eine Prophylaxe mit koloniestimulierenden Faktoren (G-CSF) empfohlen. Diese Empfehlung wurde im Rahmen der Studiendurchführung der ECHELON-1 Studie erst sehr spät an die Studienzentren kommuniziert, sodass nur wenige Patienten eine G-CSF Prophylaxe ab dem ersten Behandlungszyklus erhielten (13 % im A+AVD-Arm).

Fazit zu den Nebenwirkungen

In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich überwiegend Nachteile von A+AVD im Vergleich zu ABVD. Vorteile für A+AVD liegen ausschließlich für den Endpunkt Abbruch ≥ 1 Komponente der Studienmedikation wegen UE und das SMQ interstitielle Lungenerkrankung vor. Aufgrund des nicht mehr leitlinienkonformen Einsatzes von ABVD im Kontrollarm und der nicht durchgeführten Prophylaxe mit G-CSF bei einem Großteil der Patienten ergeben sich Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse zu den Endpunkten Abbruch ≥ 1 Komponente der Studienmedikation wegen UE, interstitielle Lungenerkrankungen und Neutropenien (Neutropenien, febrile Neutropenien, Neutropenie des Schweregrades 3 oder 4 mit Infektion).

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (A+AVD) für die Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV liegen aus der ECHELON-1 Studie Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber der Polychemotherapie ABVD (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin) vor. Da das im Kontrollarm eingesetzte ABVD-Schema nicht dem derzeit als allgemein anerkannt angesehenen deutschen Behandlungsstandard BEACOPP_{eskaliert} entspricht, erscheint es gerechtfertigt, den Ergebnissen der ECHELON-1 Studie nur eine begrenzte Aussagekraft für den deutschen Versorgungskontext beizumessen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von A+AVD vor. Aufgrund der nur sehr wenigen eingetretenen Ereignisse sind die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wenig aussagekräftig.

Bei dem Endpunkt Rezidivfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von A+AVD. Aufgrund des vorliegenden Randomisierungsbruchs und weiterer relevanter Unsicherheiten können die Ergebnisse des Endpunktes RFS nicht für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.

Für die weiteren Endpunkte der Kategorie Morbidität (EQ-5D, EORTC QLQ-C30) liegen keine statistisch signifikanten bzw. klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen klinisch relevante nachteilige Effekte während der Behandlung mit A+AVD in den Skalen physische Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion. Bezogen auf den Zeitraum nach Beendigung der Behandlung mit A+AVD und ABVD sind keine Effekte vorhanden, für die sich mit hinreichender Sicherheit eine klinische Relevanz ableiten lässt.

Die Ergebnisse zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen überwiegend Nachteile von A+AVD im Vergleich zu ABVD. Die Ergebnisinterpretation ist aufgrund des nicht mehr leitlinienkonformen Einsatzes von ABVD im Kontrollarm und der nicht durchgeführten Prophylaxe mit G-CSF bei einem Großteil der Patienten mit Unsicherheiten behaftet.

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Brentuximab Vedotin. Adcetris® ist als Orphan Drug und unter besonderen Bedingungen zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „ADCETRIS® wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD)“.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die offene, randomisierte Phase III-Studie ECHELON-1 vor. In der Studie wurde Brentuximab Vedotin + AVD gegenüber ABVD (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) verglichen. Die vorliegende Bewertung bezieht sich gemäß Zulassung auf Patienten mit HL in Stadium IV. Da das im Kontrollarm eingesetzte ABVD-Schema nicht dem derzeit als allgemein anerkannt angesehenen deutschen Behandlungsstandard BEACOPP^{eskalier} entspricht, erscheint es gerechtfertigt, den Ergebnissen der ECHELON-1 Studie nur eine begrenzte Aussagekraft für den deutschen Versorgungskontext beizumessen.

Bei dem Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein Vorteil für A+AVD vor, allerdings sind die Ergebnisse aufgrund nur weniger eingetretener Ereignisse wenig aussagekräftig.

Das Ergebnis des Endpunktes Rezidivfreies Überleben, bei dem sich ein Vorteil von A+AVD zeigt, kann aufgrund des Randomisierungsbruchs und weiterer relevanter Unsicherheiten nicht für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.

Für weitere Endpunkte der Kategorie Morbidität (EQ-5D, EORTC QLQ-C30) liegen keine statistisch signifikanten bzw. mit hinreichender Sicherheit als klinisch relevant interpretierbaren Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich unter der Behandlung mit A+AVD nachteilige Effekte. Bezogen auf den Zeitraum nach Beendigung der Behandlung sind keine mit hinreichender Sicherheit als klinisch relevant interpretierbaren Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gegeben.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich überwiegend Nachteile von A+AVD. Die Ergebnisinterpretation ist aufgrund des nicht mehr leitlinienkonformen Einsatzes von ABVD im Kontrollarm und der nicht durchgeführten Prophylaxe mit G-CSF bei einem Großteil der Patienten mit Unsicherheiten behaftet.

Insgesamt wird daher ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer angesetzte Spanne für erwachsene Patienten mit einem Hodgkin Lymphom im Stadium IV von 12 % bis 19 % ist mit Unsicherheiten behaftet, da die Übertragbarkeit von Daten aus Großbritannien, Dänemark und den USA auf Deutschland unsicher ist.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Adcetris® (Wirkstoff: Brentuximab Vedotin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Juni 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Brentuximab Vedotin darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Hodgkin Lymphom erfahrene 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2019).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/ Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brentuximab Vedotin	Tag 1 und 15 28-Tage Zyklus	6 Zyklen	2	12
Doxorubicin	Tag 1 und 15 28-Tage Zyklus	6 Zyklen	2	12
Vinblastin	Tag 1 und 15 28-Tage Zyklus	6 Zyklen	2	12
Dacarbazin	Tag 1 und 15 28-Tage Zyklus	6 Zyklen	2	12

Verbrauch⁵:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche

⁵ Dosierungen aus der ECHELON-1 Studie.

Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁶.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brentuximab Vedotin	1,2 mg/kg	92,4 mg	2 x 50 mg	12	24 DFL, 50 mg
Doxorubicin	25 mg/m ²	47,5 mg	1 x 50 mg	12	12 DFL, 50 mg
Vinblastin	6 mg/m ²	11,4 mg	2 x 10 mg	12	24 DFL, 10 mg
Dacarbazin	375 mg/m ²	712,5 mg	1 x 1000 mg	12	12 DFL, 1000 mg
DFL = Durchstechflasche					

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brentuximab Vedotin	1 DFL, 50 mg	3.766,83 €	1,77 €	211,85 €	3.553,21 €
Doxorubicin	5 x DFL, 50 mg 1 x DFL, 50 mg	681,82 € ⁷ 150,93 € ⁷	1,77 € 1,77 €	53,06 € 11,07 €	626,99 € 138,09 €
Vinblastin	1 DFL, 10 mg	185,88 €	1,77 €	57,60 €	126,51 €
Dacarbazin	1 DFL, 1000 mg	213,27 €	1,77 €	78,16 €	133,34 €
DFL = Durchstechflasche					

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2019

⁶ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 11.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.

⁷ Festbetrag Stufe I

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^{8,9}	Kosten pro Leistung	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Brentuximab Vedotin + Doxorubicin + Vinblastin + Dacarbazin					
Primärprophylaxe mit G-CSF					
Pegfilgrastim 1x FER, 6 mg	1.273,72 €	1.202,04 € (1,77 €; 69,91 €)	1.202,04 €	6	7.212,24 €
FER = Fertigspritze					

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2019

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

⁸ Rabatt nach § 130 SGB V

⁹ Rabatt nach § 130a SGB V

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 4. März 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 17. Juni 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. Juli 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 23. Juli 2019 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 27. August 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. September 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2019	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	16. Juli 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juli 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	31. Juli 2019 14. August 2019 21. August 2019	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. August 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. September 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. September 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, Erstlinie)**

Vom 5. September 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. September 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. August 2019 (BAnz AT 16.09.2019 B3), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin gemäß dem Beschluss vom 5. Juli 2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Brentuximab Vedotin

Beschluss vom: 5. September 2019
In Kraft getreten am: 5. September 2019
BAnz AT 27.09.2019 B1

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 06.02.2019):

ADCETRIS® wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

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) 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 Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV

Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin:

Nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV

Offene Phase III-Studie ECHELON-1 (Datenschnitt vom 20. April 2017):

Brentuximab Vedotin + Doxorubicin + Vinblastin + Dacarbazin (A+AVD) vs.

Doxorubicin + Bleomycin + Vinblastin + Dacarbazin (ABVD)

Mortalität

Endpunkt	A + AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^d [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben (OS)					
	425 ^c	n. e. [n. e.; n. e.] 14 (3)	421 ^c	n. e. [n. e.; n. e.] 26 (6)	0,52 [0,27; 0,995] 0,044

Morbidität

Endpunkt	A + AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^d [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Modifiziertes Progressionsfreies Überleben (mPFS)^e					
	425 ^c	n. e. [n. e.; n. e.] 77 (18)	421 ^c	n. e. [n. e.; n. e.] 102 (24)	0,71 [0,53; 0,96] 0,023

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 17. Juni 2019) und dem Amendement zur Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 5. September 2019), sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	A + AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Rezidivfreies Überleben (RFS)					
	335 ^g	n. e. [n. e.; n. e.] 40 (12)	327 ^g	n. e. [n. e.; n. e.] 60 (18)	HR: 0,64 ^b [0,43; 0,96] 0,031 RR: 0,65 [0,45; 0,94] 0,021 ^h

Endpunkt	A + AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Mittelwert [SD]	N	Mittelwert [SD]	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert ⁱ
Gesundheitsstatus (EQ-5D VAS)^j					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	73,96 [20,76]	421 ^c	76,70 [18,96]	-2,74 [-5,63; 0,14] 0,062
9 Monate nach EoT	425 ^c	82,38 [19,96]	421 ^c	82,28 [17,01]	0,11 [-2,92; 3,13] 0,945

Endpunkt	A + AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Mittelwert [SD]	N	Mittelwert [SD]	Mittelwertdifferenz ^k [95 %-KI] p-Wert ⁱ
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Veränderung zur Baseline^l					
Skala Fatigue					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-8,12 [30,76]	421 ^c	-14,42 [27,41]	6,18 [2,99; 9,37] <0,001 Hedges' g 0,28 [0,14; 0,43]
9 Monate nach EoT	425 ^c	-20,00 [29,22]	421 ^c	-19,17 [28,79]	-0,68 [-3,84; 2,47] 0,670
Skala Schmerz					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-8,56 [29,68]	421 ^c	-12,28 [28,55]	5,02 [2,05; 7,99] <0,001 Hedges' g 0,25 [0,10; 0,39]
9 Monate nach EoT	425 ^c	-14,86 [29,10]	421 ^c	-13,03 [28,79]	-0,77 [-3,80; 2,26] 0,619
Skala Übelkeit und Erbrechen					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-1,64 [17,76]	421 ^c	-4,11 [17,42]	1,72 [0,10; 3,34] p=0,037 Hedges' g 0,16 [0,01; 0,30]
9 Monate nach EoT	425 ^c	-4,07 [14,95]	421 ^c	-4,67 [17,90]	-0,43 [-2,07; 1,22] 0,610
Item Dyspnoe					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-5,83 [30,46]	421 ^c	-4,54 [30,69]	-2,29 [-5,43; 0,86] 0,154
9 Monate nach EoT	425 ^c	-10,66 [27,67]	421 ^c	-10,07 [28,70]	-2,34 [-5,07; 0,39] 0,093

(Fortsetzung)

Endpunkt	A + AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Mittelwert [SD]	N	Mittelwert [SD]	Mittelwertdifferenz ^k [95 %-KI] p-Wert ⁱ
Item Appetitverlust					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-14,98 [29,67]	421 ^c	-15,24 [32,94]	1,47 [-1,32; 4,26] 0,303
9 Monate nach EoT	425 ^c	-18,31 [29,80]	421 ^c	-17,76 [30,93]	-0,54 [-2,97; 1,89] 0,660
Item Schlaflosigkeit					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-12,93 [36,55]	421 ^c	-18,19 [36,07]	4,20 [0,55; 7,86] 0,024 Hedges' g 0,17 [0,02; 0,31]
9 Monate nach EoT	425 ^c	-19,05 [32,82]	421 ^c	-17,99 [34,46]	-1,83 [-5,42; 1,76] 0,317
Item Obstipation					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-4,30 [28,04]	421 ^c	-4,80 [25,85]	0,16 [-2,58; 2,90] 0,911
9 Monate nach EoT	425 ^c	-7,05 [24,74]	421 ^c	-7,38 [25,45]	-1,07 [-3,39; 1,25] 0,365
Item Diarrhö					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-2,85 [21,77]	421 ^c	0,00 [20,70]	-2,09 [-4,26; 0,08] 0,059
9 Monate nach EoT	425 ^c	-3,54 [20,47]	421 ^c	-0,12 [19,58]	-2,98 [-5,23; -0,74] 0,009 Hedges' g -0,22 [-0,38; -0,05]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	A + AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Mittelwert [SD]	N	Mittelwert [SD]	Mittelwertdifferenz ^k [95 %-KI] p-Wert ⁱ
EORTC QLQ-C30 – Veränderung zur Baseline^m					
Globale Skala Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	5,92 [24,05]	421 ^c	10,40 [23,70]	-4,43 [-7,01; -1,85] <0,001 Hedges' g -0,25 [-0,40; -0,11]
9 Monate nach EoT	425 ^c	16,24 [22,86]	421 ^c	14,62 [23,13]	1,75 [-0,90; 4,40] 0,196
Skala physische Funktion					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-1,72 [22,59]	421 ^c	5,44 [20,56]	-6,59 [-9,05; -4,12] <0,001 Hedges' g -0,39 [-0,54; -0,24]
9 Monate nach EoT	425 ^c	7,45 [20,12]	421 ^c	9,08 [19,60]	-0,99 [-3,13; 1,15] 0,363
Skala Rollenfunktion					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	1,96 [34,65]	421 ^c	10,34 [32,29]	-9,09 [-12,71; -5,47] <0,001 Hedges' g -0,37 [-0,51; -0,22]
9 Monate nach EoT	425 ^c	16,16 [32,48]	421 ^c	14,71 [32,16]	0,48 [-2,73; 3,69] 0,770
Skala emotionale Funktion					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	7,32 [22,02]	421 ^c	7,61 [19,51]	-1,44 [-3,95; 1,06] 0,259
9 Monate nach EoT	425 ^c	13,00 [23,53]	421 ^c	8,36 [21,30]	2,31 [-0,52; 5,15] 0,110

(Fortsetzung)

Endpunkt	A + AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Mittelwert [SD]	N	Mittelwert [SD]	Mittelwertdifferenz ^k [95 %-KI] p-Wert ⁱ
Skala kognitive Funktion					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-1,51 [21,03]	421 ^c	-1,02 [20,60]	0,91 [-3,48; 1,65] 0,485
9 Monate nach EoT	425 ^c	2,91 [19,59]	421 ^c	-0,40 [21,04]	3,06 [0,39; 5,73] 0,025 Hedges' g 0,19 [0,02; 0,35]
Skala soziale Funktion					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-0,37 [30,24]	421 ^c	6,89 [29,13]	-8,50 [-11,96; -5,03] <0,001 Hedges' g -0,36 [-0,51; -0,21]
9 Monate nach EoT	425 ^c	11,76 [27,05]	421 ^c	10,80 [29,88]	0,10 [-3,16; 3,36] 0,952

Nebenwirkungen

Endpunkt	A + AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ⁿ
Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt					
	424 ^o	416 (98)	413 ^o	403 (98)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	424 ^o	170 (40)	413 ^o	114 (28)	I. 1,45 II. [1,20; 1,77] 0,00014
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	424 ^o	352 (83)	413 ^o	278 (67)	1,23 [1,14; 1,34] <0,0001

(Fortsetzung)

Endpunkt	A + AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ⁿ
Abbruch ≥ 1 Komponente der Studienmedikation wegen UE					
	424 ^o	44 (10)	413 ^o	66 (16)	III. 0,65 IV. [0,46; 0,93] 0,01651
Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 1 % in einem Studienarm und statistischer Signifikanz zum Niveau p ≤ 0,05 auf SOC-Ebene					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	424 ^o	279 (66)	413 ^o	197 (48)	1,38 [1,22; 1,56] < 0,0001
Untersuchungen	424 ^o	85 (20)	413 ^o	152 (13)	1,59 [1,16; 2,19] 0,0036
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	424 ^o	72 (17)	413 ^o	44 (11)	1,59 [1,12; 2,26] 0,0081
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	424 ^o	64 (15)	413 ^o	20 (5)	3,12 [1,92; 5,06] <0,0001
Erkrankungen des Nervensystems	424 ^o	47 (11)	413 ^o	18 (4)	2,54 [1,50; 4,30] 0,0003
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	424 ^o	24 (6)	413 ^o	12 (3)	1,95 [0,99; 3,84] 0,0497
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	424 ^o	14 (3)	413 ^o	2 (0,5)	6,82 [1,56; 29,8] 0,0029
Psychiatrische Erkrankungen	424 ^o	10 (2)	413 ^o	2 (0,5)	4,87 [1,07; 22,1] 0,0227

(Fortsetzung)

Endpunkt	A + AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ⁿ
SUE mit Inzidenz \geq 5% in einem Studienarm (SOC; PT) und statistischer Signifikanz zum Niveau $p \leq 0,05$					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	424 ^o	85 (20)	413 ^o	32 (8)	2,59 [1,76; 3,80] <0,0001
<i>Febrile Neutropenie</i>	424 ^o	71 (17)	413 ^o	29 (7)	2,39 [1,58; 3,59] <0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	424 ^o	37 (9)	413 ^o	16 (4)	2,25 [1,27; 3,99] 0,0040
UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad \geq 3 und SUE) und statistischer Signifikanz zum Niveau $p \leq 0,05$					
Interstitielle Lungenerkrankung (SMQ)					
CTCAE-Grad \geq 3	424 ^o	4 (<1)	413 ^o	13 (3)	V. 0,30 VI. [0,10; 0,91] VII. 0,0239
SUE	424 ^o	4 (<1)	413 ^o	12 (3)	0,33 [0,11; 0,999] 0,0383
Jegliche periphere Neuropathie (SMQ)					
CTCAE-Grad 3	424 ^o	40 (9)	413 ^o	8 (2)	4,87 [2,31; 10,28] 0,0001
Periphere motorische Neuropathie (SSQ)					
CTCAE-Grad 3	424 ^o	12 (3)	413 ^o	0	n. b. 0,0006
Periphere sensorische Neuropathie (SSQ)					
CTCAE-Grad 3	424 ^o	36 (8)	413 ^o	8 (2)	4,38 [2,06; 9,32] <0,0001
Neutropenie (PT Neutropenie und PT erniedrigte Neutrophilenzahl)					
CTCAE-Grad 4	424 ^o	200 (47)	413 ^o	113 (27)	1,72 [1,43; 2,08] <0,0001
SUE	424 ^o	18 (4)	413 ^o	2 (<1)	8,77 [2,05; 37,54] 0,0004

(Fortsetzung)

Endpunkt	A+ AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ⁿ
Febrile Neutropenie (PT)					
CTCAE-Grad 3	424 ^o	56 (13)	413 ^o	25 (6)	2,18 [1,39; 3,43] 0,0005
CTCAE-Grad 4	424 ^o	24 (6)	413 ^o	10 (2)	2,34 [1,13; 4,83] 0,0177
SUE	424 ^o	71 (17)	413 ^o	29 (7)	2,39 [1,58; 3,59] <0,0001
Neutropenie des Schweregrades 3 oder 4 mit Infektion					
	424 ^o	96 (23)	413 ^o	60 (15)	1,56 [1,16; 2,09] 0,0026
<p>a) Angaben zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied, eigene Berechnung.</p> <p>b) Hazard Ratio und 95%-KI basierend auf Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Region und Anzahl der IPFP-Risikofaktoren. P-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>c) ITT-Population der Subgruppe des Stadiums IV (zulassungskonforme Population).</p> <p>d) Hazard Ratio und 95%-KI basierend auf unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell. P-Wert basierend auf unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>e) Zeit ab Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer progressiven Erkrankung, des Todes jeder Ursache oder bei Patienten mit einem unvollständigen Ansprechen gemäß IRF: der Erhalt einer anschließenden antineoplastischen Chemo- oder Strahlentherapie für HL (Zweitlinientherapie) nach planmäßigen Abschluss der Erstlinienbehandlung.</p> <p>f) Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach Ende der Erstlinientherapie eine CR aufwiesen; Subgruppe des Stadiums IV.</p> <p>g) Anteil der Patienten mit CR der Subgruppe mit Stadium IV.</p> <p>h) Chi-Quadrat-Test</p> <p>i) t-Test; zweiseitiger p-Wert</p> <p>j) Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand.</p> <p>k) LS Mean Difference basierend auf gemischtem linearem Modell mit wiederholten Messungen (unabhängige Variablen (feste Effekte): Behandlungsgruppe, Studienvs. Interaktionsterm zwischen Behandlungsgruppe und Studienvs. Baseline-Wert, Interaktionsterm zwischen Baseline-Wert und Studienvs. und die Stratifizierungsfaktoren Region und IPFP-Risikofaktorenanzahl). Nur Messwerte zu EoT und 9 Monate nach EoT im Modell berücksichtigt.</p> <p>l) Höhere Werte bedeuten eine schwerere Symptomatik.</p> <p>m) Höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität.</p> <p>n) Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test</p> <p>o) Sicherheitspopulation der Subgruppe des Stadiums IV (zulassungskonforme Population).</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; A + AVD = Brentuximab Vedotin + Doxorubicin + Vinblastin + Dacarbazin; ABVD = Doxorubicin + Bleomycin + Vinblastin + Dacarbazin; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 Item; EoT = End of Treatment Visite; EQ-5D VAS = EuroQol-5-Dimensions visual analogue scale; HL = Hodgkin Lymphom; HR = Hazard Ratio; IRF = independent review facility (unabhängige Prüfstelle); KI = Konfidenzintervall; mPFS = modifiziertes Progressionsfreies Überleben; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; OS = Gesamtüberleben; PT = Preferred Term; RR = Relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SMQ = Standardised MedDRA Query; SOC = System Organ Class; SSQ = Standardised Search Query; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus</p>					

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

Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV

ca. 220 – 380 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: 12. Juni 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Brentuximab Vedotin darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Hodgkin Lymphom erfahrene 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Brentuximab Vedotin	85.277,04 €
Doxorubicin	1.530,16 €
Vinblastin	3.036,24 €
Dacarbazin	1.600,08 €
Gesamt	91.443,52 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
Pegfilgrastim (G-CSF Prophylaxe)	7.212,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. August 2019)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Brentuximab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	2	12	852 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	12	972 €
Vinblastin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	12	972 €
Dacarbazin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	12	972 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. September 2019 in Kraft.

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

Berlin, den 5. September 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Morbidity

Endpoint	A + AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio ^d [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a

Modified Progression-Free Survival (mPFS)^e

	425 ^c	n. e. [n. e.; n. e.] 77 (18)	421 ^c	n. e. [n. e.; n. e.] 102 (24)	0,71 [0,53; 0,96] 0,023
--	------------------	------------------------------------	------------------	-------------------------------------	-------------------------------

Endpoint	A + AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a

Relapse-Free Survival (RFS)

	335 ^g	n. e. [n. e.; n. e.] 40 (12)	327 ^g	n. e. [n. e.; n. e.] 60 (18)	HR: 0,64 ^b [0,43; 0,96] 0,031 RR: 0,65 [0,45; 0,94] 0,021 ^h
--	------------------	------------------------------------	------------------	------------------------------------	--

Endpoint	A + AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Mittelwert [SD]	N	Mittelwert [SD]	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert ⁱ

Health Status (EQ-5D VAS)^j

End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	73,96 [20,76]	421 ^c	76,70 [18,96]	-2,74 [-5,63; 0,14] 0,062
9 Monate nach EoT	425 ^c	82,38 [19,96]	421 ^c	82,28 [17,01]	0,11 [-2,92; 3,13] 0,945

Endpoint	A + AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Mittelwert [SD]	N	Mittelwert [SD]	Mittelwertdifferenz ^k [95 %-KI] p-Wert ⁱ

Symptomatology (EORTC QLQ-C30) – Veränderung zur Baseline^l

Skala Fatigue

End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-8,12 [30,76]	421 ^c	-14,42 [27,41]	6,18 [2,99; 9,37] < 0,001 Hedges' g 0,28 [0,14; 0,43]
9 Monate nach EoT	425 ^c	-20,00 [29,22]	421 ^c	-19,17 [28,79]	-0,68 [-3,84; 2,47] 0,670

Skala Schmerz

End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-8,56 [29,68]	421 ^c	-12,28 [28,55]	5,02 [2,05; 7,99] < 0,001 Hedges' g 0,25 [0,10; 0,39]
-------------------------------	------------------	------------------	------------------	-------------------	--



Endpunkt	A + AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Mittelwert [SD]	N	Mittelwert [SD]	Mittelwertdifferenz ^a [95 %-KI] p-Wert ^b
9 Monate nach EoT	425 ^c	-14,86 [29,10]	421 ^c	-13,03 [28,79]	-0,77 [-3,80; 2,26] 0,619
Skala Übelkeit und Erbrechen					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-1,64 [17,76]	421 ^c	-4,11 [17,42]	1,72 [0,10; 3,34] p = 0,037 Hedges' g 0,16 [0,01; 0,30]
9 Monate nach EoT	425 ^c	-4,07 [14,95]	421 ^c	-4,67 [17,90]	-0,43 [-2,07; 1,22] 0,610
Item Dyspnoe					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-5,83 [30,46]	421 ^c	-4,54 [30,69]	-2,29 [-5,43; 0,86] 0,154
9 Monate nach EoT	425 ^c	-10,66 [27,67]	421 ^c	-10,07 [28,70]	-2,34 [-5,07; 0,39] 0,093
Item Appetitverlust					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-14,98 [29,67]	421 ^c	-15,24 [32,94]	1,47 [-1,32; 4,26] 0,303
9 Monate nach EoT	425 ^c	-18,31 [29,80]	421 ^c	-17,76 [30,93]	-0,54 [-2,97; 1,89] 0,660
Item Schlaflosigkeit					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-12,93 [36,55]	421 ^c	-18,19 [36,07]	4,20 [0,55; 7,86] 0,024 Hedges' g 0,17 [0,02; 0,31]
9 Monate nach EoT	425 ^c	-19,05 [32,82]	421 ^c	-17,99 [34,46]	-1,83 [-5,42; 1,76] 0,317
Item Obstipation					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-4,30 [28,04]	421 ^c	-4,80 [25,85]	0,16 [-2,58; 2,90] 0,911
9 Monate nach EoT	425 ^c	-7,05 [24,74]	421 ^c	-7,38 [25,45]	-1,07 [-3,39; 1,25] 0,365
Item Diarrhö					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-2,85 [21,77]	421 ^c	0,00 [20,70]	-2,09 [-4,26; 0,08] 0,059



Endpunkt	A + AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Mittelwert [SD]	N	Mittelwert [SD]	Mittelwertdifferenz ^k [95 %-KI] p-Wert
9 Monate nach EoT	425 ^c	-3,54 [20,47]	421 ^c	-0,12 [19,58]	-2,98 [-5,23; -0,74] 0,009 Hedges' g -0,22 [-0,38; -0,05]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30-Veränderung zur Baseline ^m					
Globale Skala Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	5,92 [24,05]	421 ^c	10,40 [23,70]	-4,43 [-7,01; -1,85] < 0,001 Hedges' g -0,25 [-0,40; -0,11]
9 Monate nach EoT	425 ^c	16,24 [22,86]	421 ^c	14,62 [23,13]	1,75 [-0,90; 4,40] 0,196
Skala physische Funktion					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-1,72 [22,59]	421 ^c	5,44 [20,56]	-6,59 [-9,05; -4,12] < 0,001 Hedges' g -0,39 [-0,54; -0,24]
9 Monate nach EoT	425 ^c	7,45 [20,12]	421 ^c	9,08 [19,60]	-0,99 [-3,13; 1,15] 0,363
Skala Rollenfunktion					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	1,96 [34,65]	421 ^c	10,34 [32,29]	-9,09 [-12,71; -5,47] < 0,001 Hedges' g -0,37 [-0,51; -0,22]
9 Monate nach EoT	425 ^c	16,16 [32,48]	421 ^c	14,71 [32,16]	0,48 [-2,73; 3,69] 0,770
Skala emotionale Funktion					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	7,32 [22,02]	421 ^c	7,61 [19,51]	-1,44 [-3,95; 1,06] 0,259
9 Monate nach EoT	425 ^c	13,00 [23,53]	421 ^c	8,36 [21,30]	2,31 [-0,52; 5,15] 0,110
Skala kognitive Funktion					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-1,51 [21,03]	421 ^c	-1,02 [20,60]	0,91 [-3,48; 1,65] 0,485



Endpunkt	A + AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Mittelwert [SD]	N	Mittelwert [SD]	Mittelwertdifferenz ^k [95 %-KI] p-Wert ^l
9 Monate nach EoT	425 ^c	2,91 [19,59]	421 ^c	-0,40 [21,04]	3,06 [0,39; 5,73] 0,025 Hedges' g 0,19 [0,02; 0,35]
Skala soziale Funktion					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-0,37 [30,24]	421 ^c	6,89 [29,13]	-8,50 [-11,96; -5,03] < 0,001 Hedges' g -0,36 [-0,51; -0,21]
9 Monate nach EoT	425 ^c	11,76 [27,05]	421 ^c	10,80 [29,88]	0,10 [-3,16; 3,36] 0,952
Nebenwirkungen					
Endpunkt	A + AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^l
Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt					
	424 ^o	416 (98)	413 ^o	403 (98)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	424 ^o	170 (40)	413 ^o	114 (28)	1,45 [1,20; 1,77] 0,00014
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	424 ^o	352 (83)	413 ^o	278 (67)	1,23 [1,14; 1,34] < 0,0001
Abbruch ≥ 1 Komponente der Studienmedikation wegen UE					
	424 ^o	44 (10)	413 ^o	66 (16)	0,65 [0,46; 0,93] 0,01651
Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 1 % in einem Studienarm und statistischer Signifikanz zum Niveau p ≤ 0,05 auf SOC-Ebene					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	424 ^o	279 (66)	413 ^o	197 (48)	1,38 [1,22; 1,56] < 0,0001
Untersuchungen	424 ^o	85 (20)	413 ^o	152 (13)	1,59 [1,16; 2,19] 0,0036
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	424 ^o	72 (17)	413 ^o	44 (11)	1,59 [1,12; 2,26] 0,0081
Erkrankungen des Gastroin- testinaltrakts	424 ^o	64 (15)	413 ^o	20 (5)	3,12 [1,92; 5,06] < 0,0001



Endpunkt	A + AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^a
Erkrankungen des Nervensystems	424 ^o	47 (11)	413 ^o	18 (4)	2,54 [1,50; 4,30] 0,0003
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	424 ^o	24 (6)	413 ^o	12 (3)	1,95 [0,99; 3,84] 0,0497
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	424 ^o	14 (3)	413 ^o	2 (0,5)	6,82 [1,56; 29,8] 0,0029
Psychiatrische Erkrankungen	424 ^o	10 (2)	413 ^o	2 (0,5)	4,87 [1,07; 22,1] 0,0227
SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm (SOC; PT) und statistischer Signifikanz zum Niveau $p \leq 0,05$					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	424 ^o	85 (20)	413 ^o	32 (8)	2,59 [1,76; 3,80] < 0,0001
Febrile Neutropenie	424 ^o	71 (17)	413 ^o	29 (7)	2,39 [1,58; 3,59] < 0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	424 ^o	37 (9)	413 ^o	16 (4)	2,25 [1,27; 3,99] 0,0040
UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad ≥ 3 und SUE) und statistischer Signifikanz zum Niveau $p \leq 0,05$					
Interstitielle Lungenerkrankung (SMQ)					
CTCAE-Grad ≥ 3	424 ^o	4 (< 1)	413 ^o	13 (3)	0,30 [0,10; 0,91] 0,0239
SUE	424 ^o	4 (< 1)	413 ^o	12 (3)	0,33 [0,11; 0,999] 0,0383
Jegliche periphere Neuropathie (SMQ)					
CTCAE-Grad 3	424 ^o	40 (9)	413 ^o	8 (2)	4,87 [2,31; 10,28] 0,0001
Periphere motorische Neuropathie (SSQ)					
CTCAE-Grad 3	424 ^o	12 (3)	413 ^o	0	n. b. 0,0006
Periphere sensorische Neuropathie (SSQ)					
CTCAE-Grad 3	424 ^o	36 (8)	413 ^o	8 (2)	4,38 [2,06; 9,32] < 0,0001
Neutropenie (PT Neutropenie und PT erniedrigte Neutrophilenzahl)					
CTCAE-Grad 4	424 ^o	200 (47)	413 ^o	113 (27)	1,72 [1,43; 2,08] < 0,0001
SUE	424 ^o	18 (4)	413 ^o	2 (< 1)	8,77 [2,05; 37,54] 0,0004



Endpunkt	A + AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ^a
Febrile Neutropenie (PT)					
CTCAE-Grad 3	424 ^o	56 (13)	413 ^o	25 (6)	2,18 [1,39; 3,43] 0,0005
CTCAE-Grad 4	424 ^o	24 (6)	413 ^o	10 (2)	2,34 [1,13; 4,83] 0,0177
SUE	424 ^o	71 (17)	413 ^o	29 (7)	2,39 [1,58; 3,59] < 0,0001
Neutropenie des Schweregrades 3 oder 4 mit Infektion					
	424 ^o	96 (23)	413 ^o	60 (15)	1,56 [1,16; 2,09] 0,0026

- a Angaben zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied, eigene Berechnung.
b Hazard Ratio und 95 %-KI basierend auf Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Region und Anzahl der IPFP-Risikofaktoren. P-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test.
c ITT-Population der Subgruppe des Stadiums IV (zulassungskonforme Population).
d Hazard Ratio und 95 %-KI basierend auf unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell. P-Wert basierend auf unstratifiziertem Log-Rank-Test.
e Zeit ab Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer progressiven Erkrankung, des Todes jeder Ursache oder bei Patienten mit einem unvollständigen Ansprechen gemäß IRF: der Erhalt einer anschließenden antineoplastischen Chemo- oder Strahlentherapie für HL (Zweitlinientherapie) nach planmäßigem Abschluss der Erstlinientherapie.
f Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach Ende der Erstlinientherapie eine CR aufwiesen; Subgruppe des Stadiums IV.
g Anteil der Patienten mit CR der Subgruppe mit Stadium IV.
h Chi-Quadrat-Test
i t-Test; zweiseitiger p-Wert
j Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand.
k LS Mean Difference basierend auf gemischtem linearem Modell mit wiederholten Messungen (unabhängige Variablen (feste Effekte): Behandlungsgruppe, Studienvisite, Interaktionsterm zwischen Behandlungsgruppe und Studienvisite, Baseline-Wert, Interaktionsterm zwischen Baseline-Wert und Studienvisite und die Stratifizierungsfaktoren Region und IPFP-Risikofaktorenanzahl). Nur Messwerte zu EoT und 9 Monate nach EoT im Modell berücksichtigt.
l Höhere Werte bedeuten eine schwerere Symptomatik.
m Höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität.
n Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test
o Sicherheitspopulation der Subgruppe des Stadiums IV (zulassungskonforme Population).

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; A + AVD = Brentuximab Vedotin + Doxorubicin + Vinblastin + Dacarbazin; ABVD = Doxorubicin + Bleomycin + Vinblastin + Dacarbazin; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 Item; EoT = End of Treatment Visite; EQ-5D VAS = EuroQoL-5-Dimensions visual analogue scale; HL = Hodgkin-Lymphom; HR = Hazard Ratio; IRF = independent review facility (unabhängige Prüfstelle); KI = Konfidenzintervall; mPFS = modifiziertes Progressionsfreies Überleben; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; OS = Gesamtüberleben; PT = Preferred Term; RR = Relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SMQ = Standardised MedDRA Query; SOC = System Organ Class; SSQ = Standardised Search Query; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

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

Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV

ca. 220 bis 380 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: 12. Juni 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Brentuximab Vedotin darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Hodgkin-Lymphom erfahrene 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.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Brentuximab Vedotin	85 277,04 €
Doxorubicin	1 530,16 €
Vinblastin	3 036,24 €
Dacarbazin	1 600,08 €
Gesamt	91 443,52 €

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Pegfilgrastim (G-CSF Prophylaxe)	7 212,24 €
----------------------------------	------------

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. August 2019)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/Jahr
Brentuximab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	2	12	852 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	12	972 €
Vinblastin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	12	972 €
Dacarbazin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	12	972 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. September 2019 in Kraft.

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

Berlin, den 5. September 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Brentuximab Vedotin zur Behandlung des bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphoms ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 4. März 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 17. Juni 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 6. August 2019 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

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

2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.1.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

B. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, Erstlin



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, Erstlinie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Brentuximab Vedotin
- **Handelsname:** Adcetris®
- **Therapeutisches Gebiet:** Hodgkin-Lymphom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Takeda GmbH & Co. KG
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.03.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.06.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 08.07.2019
- **Beschlussfassung:** Anfang September 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 Verfo

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-03-15-D-449)

Modul 1

(PDF 297,6 kB)

Modul 2

(PDF 287,0 kB)

Modul 3

(PDF 893,0 kB)

Modul 4

(PDF 3,9 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.06.2019 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,7 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 144,6 kB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/448/>

17.06.2019 - Seite 1 von 3

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, Erstlini Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 08.07.2019
 - Mündliche Anhörung: 23.07.2019
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.07.2019 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 155,5 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **08.07.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Brentuximab Vedotin - 2019-03-15-D-449*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 23.07.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.07.2019 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang September 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

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

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/448/>

17.06.2019 - Seite 2 von 3

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, Erstlin
Verfahren vom 15.01.2018 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 23. 07.2019 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Takeda Pharma GmbH	08.07.2019
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	05.07.2019
TEVA GmbH	05.07.2019
MSD SHARP & DOHME GMBH	08.07.2019
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	08.07.2019
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	08.07.2019

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Takeda Pharma GmbH						
Stache, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Müller-Löbnitz, Hr. Dr.	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Ackermann, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Ratsch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Kupas, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hartmann, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
TEVA GmbH						
Schulze, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Kersting, Fr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Oehler, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hohnhorst, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Wörmann, Hr. Prof. Dr. (DGHO)	nein	nein	nein	nein	nein	nein
von Tresckow, Hr. Dr. (GHSG)	nein	ja	ja	ja	ja	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Takeda GmbH

Datum	08.07.2019
Stellungnahme zu	Brentuximab Vedotin/ADCETRIS [®] , (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, Erstlinie)
Stellungnahme von	<i>Takeda GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diese Stellungnahme bezieht sich auf die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V durch den G-BA zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin vom 17. Juni 2019 sowie auf die Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen durch das IQWiG vom 13. Juni 2019 (IQWiG-Berichte 778) aufgrund der Zulassungserweiterung von Brentuximab Vedotin für die neue Indikation „Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD)“.</p> <p>Der G-BA kommt in seiner Bewertung zu dem Schluss, dass Brentuximab Vedotin plus AVD das Überleben von Patienten mit CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV im Vergleich zu ABVD (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin) statistisch signifikant verbessert. Allerdings wurden für die Endpunkte Symptomatik, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse während der Behandlung Nachteile von Brentuximab Vedotin plus AVD festgestellt. Nach Behandlungsende besserten sich jedoch in beiden Behandlungsgruppen Lebensqualität und Symptomatik deutlich - sowohl im Vergleich zum Ausgangswert und als auch im Vergleich zu der Zeit während der Behandlung. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden während der Follow up-Periode nicht beobachtet. Die deutliche Besserung der Lebensqualität und die drastische Reduktion der Symptomatik im Anschluss an die Behandlung kann am ehesten als Konsequenz der Heilung der Patienten interpretiert werden. Endpunkte, die Therapieversagen oder Heilung direkt widerspiegeln, berücksichtigte der G-BA aufgrund von Kritik an Validität/Patientenrelevanz bei der Bewertung nicht.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Takeda GmbH (nachfolgend Takeda genannt) geht in dieser Stellungnahme auf folgende Punkte ein:</p> <p><u>Allgemeine Anmerkungen:</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. Frühe Nutzenbewertung von onkologischen Therapien mit kurativer Intention2. Unstratifizierte Analysen der Wirksamkeits-Endpunkte <p><u>Spezifische Aspekte:</u></p> <ol style="list-style-type: none">3. Gesamtüberleben: Aussagesicherheit, Einfluss von Folgetherapien, stratifiziertes Analysemodell4. Vollständige Remission (CR): Patientenrelevanz5. Zeit bis zum Rezidiv, rezidivfreies Überleben (RFS), Rezidivrate: Patientenrelevanz, neue Analysen6. Krankheitsfreies Überleben (DFS): Patientenrelevanz, stratifiziertes Analysemodell7. Therapieversagen: Patientenrelevanz, stratifiziertes Analysemodell8. Aufstellung der Folgetherapien9. Ergänzende Studiendaten für die Stadium IV-Population: Patientenfluss, Expositionsdauer, Begleitmedikationen, Folgetherapien, alternative Erstlinientherapien10. Ergänzende Sicherheitsanalysen (schwere UE \geq Grad 3 nach SOC und PT, schwerwiegende UE \geq Grad 3 nach SOC und PT, SUE periphere Neuropathien; Infektionen verursacht durch Neutropenien Grad III/IV)11. EORTC QLQ-C30, klinische Relevanz (Hedges` g)	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>12. Verzerrungspotential auf Studienebene</p> <p>13. Relevanz des Datenschnitts für periphere Neuropathien am 18. April 2018</p> <p>14. UE-Erfassungszeitraum</p> <p>15. Jahrestherapiekosten</p>	
<p>1. Frühe Nutzenbewertung von onkologischen Therapien mit kurativer Intention</p> <p>Die Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin plus AVD (Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin) auf Basis der Studie ECHELON-1 in der Indikation „Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD)“ unterscheidet sich aufgrund der hohen Heilungsraten der betroffenen Patienten (1) grundsätzlich sowohl von Nutzenbewertungen onkologischer Therapien mit palliativer Intention als auch von Nutzenbewertungen adjuvanter onkologischer Therapien mit kurativer Intention.</p> <p>In der palliativen Situation ist aufgrund der fortschreitenden Erkrankung eine stetige Verschlechterung der gesundheitsassoziierten Lebensqualität nach EoT zu erwarten, während eine erfolgreiche Kuration sich – wie in der Studie ECHELON-1 beobachtet - in einer deutlich verbesserten Lebensqualität nach EoT widerspiegelt.</p> <p>Auch zu Nutzenbewertungen adjuvanter Therapien (wie z.B. Pertuzumab) bestehen erhebliche methodische Unterschiede (2). Während in der Pertuzumab-Bewertung (Indikation: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) die Behandlung aller Patienten zum Zeitpunkt der Vollremission nach</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vollständiger operativer Entfernung des Tumors begann, wurde die randomisierte Behandlung der ECHELON-1-Patienten zum Zeitpunkt der größten Tumor-Ausdehnung eingeleitet. Die in der vorliegenden Nutzenbewertung durchgeführte Unterscheidung zwischen Rezidiv und Progression (nur Rezidive wurden als patientenrelevant angesehen) ist zwar für das adjuvante Setting adäquat, die Übertragung dieser Differenzierung auf Patienten mit Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms sollte aber kritisch hinterfragt werden. Bei adjuvanter Pertuzumab-Therapie bilden Rezidive den Misserfolg der Behandlung ab (Progressionen sind nach Vollremission definitionsgemäß gar nicht möglich), während in der vorliegenden Bewertung sowohl Rezidive als auch Progressionen das Scheitern der Kuration repräsentieren. Es ist schwer nachvollziehbar, warum dieses Scheitern einmal patientenrelevant (Rezidiv) und einmal nicht patientenrelevant (Progression) sein soll.</p> <p>HL-Patienten im Stadium IV haben bereits mit den bisher verfügbaren Therapien hohe Heilungschancen. Das Ziel neuer Therapien ist es, einerseits diese hohen Heilungschancen noch einmal zu verbessern und auf der anderen Seite die behandlungsassoziierte Toxizität zu reduzieren. Das ist in der deutschen Versorgungssituation besonders für Patienten, die wegen höheren Alters oder Kontraindikationen kein BEACOPP erhalten können, von großer Bedeutung.</p> <p>Die kurative Intention der Hodgkin-Lymphom-Behandlung hat erhebliche Auswirkungen sowohl auf die Patientenrelevanz von Morbiditätsendpunkten als auch auf die Bewertung der Auswirkungen der Behandlung auf Lebensqualität und Patientensicherheit. Das sollte nach Ansicht von Takeda bei der Bewertung des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin in der neuen Indikation besonders berücksichtigt werden. Bei einer kurativen Behandlung mit hohen Heilungsraten kommt beispielweise der Lebensqualität nach Abschluss der Therapie eine weitaus größere</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bedeutung zu als der Lebensqualität während der Therapie. In Anbetracht der hohen Heilungschancen sind viele Hodgkin-Lymphom-Patienten bereit, vorübergehende Beeinträchtigungen der Lebensqualität hinzunehmen. Entscheidend ist für Patienten die Situation nach Abschluss der Behandlung. Dies gilt analog auch für die behandlungs- und krankheitsassoziierte Symptomatik.</p> <p>Die Steigerung der Heilungschancen von HL-Patienten im Stadium IV durch Brentuximab Vedotin plus AVD wurde in der Studie ECHELON-1 durch eine statistisch signifikante Verbesserung von Überleben und krankheitsfreiem Überleben (DFS) im Vergleich zu ABVD (Doxorubicin (Adriamycin), Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) eindrucksvoll gezeigt (siehe Modul 4). Die Studie zeigte, dass die meisten Rezidive/Progressionen von Hodgkin-Lymphom-Patienten im Stadium IV während der ersten 12 Monate auftraten (siehe Modul 4). Während der Monate 12-24 war die Wahrscheinlichkeit von Rezidiven/Progressionen bereits deutlich geringer. Nach dem 24. Monat war das Auftreten von Rezidiven/Progressionen unwahrscheinlich.</p> <p>Weitere statistisch signifikante Vorteile wurden bei den Endpunkten Therapieversagen, progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß Prüfarztanalyse, krankheitsfreies Überleben (DFS) und Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT), exklusive Bestrahlung sowie Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie (TSNT) gezeigt. Hinzu kommen die in dieser Stellungnahme präsentierten statistisch signifikanten Vorteile bei den Endpunkten Zeit bis zum Rezidiv, rezidivfreies Überleben und Rezidivrate. Die Morbiditäts-Endpunkte wurden vom G-BA wegen Zweifeln an der Patientenrelevanz jedoch nicht in die Bewertung einbezogen. Takeda teilt die Kritik an der Patientenrelevanz der Morbiditäts-Endpunkte insbesondere aufgrund der kurativen Intention der Behandlung nicht. Dieser Standpunkt wird im Abschnitt „spezifische Aspekte“ detailliert begründet.</p>	<p><u>Zum mPFS</u></p> <p>Auf Basis der vorliegenden Operationalisierung des Endpunktes mPFS lassen sich keine hinreichend belastbaren Schlussfolgerungen zu Therapieeffekten bezüglich eines Therapieversagens und damit eines Scheiterns des Heilungsversuches ableiten.</p> <p>Das Ziel der Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ist das Erreichen einer CR, welche die Voraussetzung für einen möglichen kurativen Therapieausgang darstellt. Im Rahmen der Einzelkomponente „Krankheitsprogression“ wurden jedoch nicht alle</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ereignisse erfasst, die das Nicht-Erreichen einer CR repräsentieren (z.B. stabile Erkrankung (SD), partielle Remission (PR)), sondern ausschließlich das Ereignis einer progressiven Erkrankung (PD). Hinzu kommt, dass bei einem relevanten Anteil der Patienten, die mindestens eine Folgetherapie erhalten haben, eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt wurde (34 % bzw. 37 %), welche in der Folgetherapie grundsätzlich weiterhin ein kuratives Potential aufweist.</p> <p>Im Rahmen der dritten Einzelkomponenten „Erhalt einer anschließenden antineoplastischen Chemo- oder Strahlentherapie für das HL nach planmäßigem Abschluss der Erstlinientherapie“ war nicht nachvollziehbar, wie die Entscheidung zur Initiierung und Art der anschließenden antineoplastischen Therapie getroffen wurde. Eine konsolidierende Strahlentherapie, welche gemäß Operationalisierung als Folgetherapie im Rahmen des mPFS gewertet wurde, ist laut Leitlinienempfehlungen Bestandteil der Erstlinientherapie und daher nur bedingt als Folgetherapie zu werten.</p> <p>Aus diesen Gesichtspunkten werden die Ergebnisse zum Endpunkt mPFS in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p> <p><u>Zum Endpunkt RFS</u></p> <p>Ausgehend von dem hier vorliegenden kurativen Therapieansatz stellen Rezidive patientenrelevante Ereignisse dar.</p> <p>Entsprechend der Operationalisierung der Endpunkte RFS und Zeit</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Unstratifizierte Analysen der Wirksamkeitsendpunkte</p> <p>Im statistischen Analyseplan (SAP) der Studie ECHELON-1 war vorgesehen, die Analysen der Wirksamkeitsendpunkte mit einem für Region</p>	<p>bis zum Rezidiv wurden nur Patienten mit einer CR bzw. mit einer CR nach Abschluss der Erstlinientherapie berücksichtigt. Durch den hierdurch entstehenden Randomisierungsbruch sind die Ergebnisse beider Endpunkte per se potentiell hochverzerrt. Für die vorliegende Bewertung wird der Endpunkt RFS herangezogen, bei dem eine höhere Anzahl an Patienten umfasst ist und auch Todesfälle einbezogen werden.</p> <p>Eine Unsicherheit des Endpunktes RFS besteht darin, dass auch Patienten berücksichtigt werden, welche zum Zeitpunkt der Interims-PET ein CR aufweisen, sodass auch Rezidive vor Abschluss der Erstlinientherapie erfasst sein können. Zudem wurde bei einem relevanten Anteil der Patienten, die mindestens eine Folgetherapie erhalten haben, eine potentiell kurative autologe Stammzelltransplantation durchgeführt (34 % bzw. 37 %), wodurch die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zum RFS erschwert wird.</p> <p>Aufgrund des Randomisierungsbruchs und der weiteren beschriebenen Unsicherheiten können die Ergebnisse des Endpunktes RFS nicht für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Bezüglich der anderen Endpunkte wird auf die Ausführungen in der Nutzenbewertung des G-BA vom 17. Juni 2019 verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und Anzahl der IPFP-Risikofaktoren zu Baseline stratifizierten Cox-Regressionsmodell durchzuführen (3). Diese Stratifizierungsvorgabe galt jedoch speziell für Analysen in der Gesamtpopulation. In den im Dossier Modul 4 präsentierten Analysen wurde von der Stratifizierungs-Vorgabe begründet abgewichen, da es sich um Analysen einer Subgruppe (Stadium IV) der Studie ECHELON-1 handelte, und in Analysen von Subgruppen aufgrund der kleineren Patientenzahlen Stratifizierungen unter Umständen zu erheblichen Ergebnisverzerrungen führen können.</p> <p>Im speziellen Teil dieser Stellungnahme werden ergänzend für Region und Anzahl der IPFP-Risikofaktoren zu Baseline stratifizierte Cox-Regressionsanalysen für die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte präsentiert.</p>	<p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die stratifizierte Analyse des Gesamtüberlebens herangezogen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seite 56, Zeile 4-9</p> <p>Seite 34, Fußnote 5</p> <p>Seite 55, Zeile 15-18</p>	<p>3. Gesamtüberleben: Aussagesicherheit, Einfluss von Folgetherapien, stratifiziertes Analysemodell</p> <p>G-BA-Argumentation:</p> <p>Aussagesicherheit: Die Aussagesicherheit dieses Ergebnisses ist aufgrund der Unreife der Daten eingeschränkt. Das mediane Überleben wurde noch nicht erreicht. Bezogen auf die Gesamtpopulation sind erst 60 % der für die finale OS-Analyse notwendigen Ereignisse (n = 112) aufgetreten. Zudem kann aufgrund möglicher Folgetherapien der Behandlungseffekt nicht valide geschätzt werden. Informationen zu den eingesetzten Folgetherapien liegen für die bewertungsrelevante Subgruppe nicht vor.</p> <p>Einfluss von Folgetherapien: Aufgrund des Einsatzes von Folgetherapien kann der Interventionseffekt auf den Endpunkt nicht zuverlässig geschätzt werden. Angaben zu Folgetherapien in der bewertungsrelevanten Subgruppe fehlen. Die Entscheidung zur Folgetherapie kann durch Kenntnis der Studienmedikation beeinflusst worden sein.</p> <p>Stratifizierung: Die Analyse zum Gesamtüberleben erfolgte für die bewertungsrelevante Subgruppe in einem nicht stratifizierten Cox-</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Regressionsmodell und wich damit von der OS-Analyse für die Gesamtpopulation im Studienbericht ab, wo ein für Region und Anzahl der IPFP-Risikofaktoren stratifiziertes Modell verwendet wurde. Die Rationale dafür wurde nicht dargelegt.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Aussagesicherheit: Der Endpunkt Gesamtüberleben lässt sich objektiv, unabhängig vom Betrachter erfassen. Deshalb kann die Aussagesicherheit für diesen Endpunkt in der Studie ECHELON-1 als hoch eingestuft werden. Die präsentierte Analyse zeigte eine statistisch signifikante, klinisch relevante Verbesserung des Gesamtüberlebens. Ein Erreichen des Medians ist bei einer Erkrankung mit hoher Heilungsrate wie dem Hodgkin-Lymphom im Stadium IV nicht zu erwarten, dies würde unter Umständen eine jahrzehntelange Nachbeobachtung erfordern. In anderen Verfahren zu Indikationen mit niedrigen Mortalitätsraten (z.B. Empagliflozin bei Diabetes mellitus (4)) wurde weder das Erreichen des Mortalitäts-Medians gefordert noch der Median mit der Aussagesicherheit in Verbindung gebracht.</p> <p>Folgetherapien: Die Indikationsstellung für Folgetherapien und die Durchführung dieser Behandlungen erfolgte entsprechend der Entscheidung der behandelnden Ärzte gemäß den lokalen Standards und Leitlinien. Dieses Vorgehen entspricht der Versorgungsrealität und war in beiden Studiengruppen vergleichbar. Eine mögliche Verzerrung des Endpunktes Gesamtüberleben durch Folgetherapien ist in erster Linie durch Nachholen einer Brentuximab Vedotin-Behandlung in der</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ABVD-Gruppe denkbar. Alle anderen Therapieoptionen standen beiden Behandlungsgruppen in gleicher Weise zur Verfügung und wurden in vergleichbarem Umfang eingesetzt (Tabelle 8).</p> <p>Aufgrund der gezeigten höheren Wirksamkeit von Brentuximab plus AVD im Vergleich zu ABVD beim Endpunkt Gesamtüberleben ist durch Folgetherapien primär eine Verzerrung zu Lasten der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe zu erwarten. Dieses Vorgehen hätte eine Unterschätzung des Brentuximab Vedotin-Effekts zur Folge.</p> <p>In der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe erhielten lediglich 3 Patienten eine weitere Brentuximab Vedotin-Therapie während in der ABVD-Gruppe 27 Patienten Brentuximab Vedotin als Folgetherapie erhielten (Tabelle 8). Darunter waren 2 Patienten (BV+AVD-Gruppe) bzw. 14 Patienten (ABVD-Gruppe), denen Brentuximab Vedotin als Erhaltungstherapie nach einer Stammzelltransplantation verabreicht wurde.</p> <p>Eine Aufstellung der Folgetherapien wird unter Punkt 8 in Tabelle 8 präsentiert.</p> <p>Stratifizierung: Die Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben in einem für Region und Anzahl der IPFP-Risikofaktoren stratifizierten Cox-Regressionsmodell wird hiermit präsentiert (Tabelle 1, Abbildung 1). Diese ergänzende Analyse zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe (HR: 0,516, [95 %-KI: 0,268; 0,995], p=0,044) und bestätigt damit die im Dossier im Modul 4</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>dargestellte unstratifizierte Auswertung. Es ergeben sich keine Änderungen der Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p> <p>Tabelle 1: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus der Studie ECHELON-1 (für Region und Anzahl der IPFP-Risikofaktoren stratifizierte Analyse)</p> <table border="1" data-bbox="331 762 1258 1184"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Brentuximab Vedotin plus AVD N=425</th> <th colspan="2">ABVD N=421</th> <th colspan="2">Brentuximab Vedotin plus AVD vs. ABVD</th> </tr> <tr> <th>Patienten mit 2-Jahres-OS Ereignis n (%)</th> <th>KM % [95 %-KI]</th> <th>Patienten mit 2-Jahres-OS Ereignis n (%)</th> <th>KM % [95 %-KI]</th> <th>Hazard Ratio [95 %-KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>OS</td> <td>14 (3)</td> <td>97,4 [95,3; 98,5]</td> <td>26 (6)</td> <td>93,4 [90,3; 95,6]</td> <td>0,516 [0,268; 0,995]</td> <td>0,044</td> </tr> </tbody> </table> <p>ABVD: Doxorubicin (Adriamycin), Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; IPFP: International Prognostic Factor Project; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; OS: Gesamtüberleben Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (5)</p>		Brentuximab Vedotin plus AVD N=425		ABVD N=421		Brentuximab Vedotin plus AVD vs. ABVD		Patienten mit 2-Jahres-OS Ereignis n (%)	KM % [95 %-KI]	Patienten mit 2-Jahres-OS Ereignis n (%)	KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert	OS	14 (3)	97,4 [95,3; 98,5]	26 (6)	93,4 [90,3; 95,6]	0,516 [0,268; 0,995]	0,044	
	Brentuximab Vedotin plus AVD N=425		ABVD N=421		Brentuximab Vedotin plus AVD vs. ABVD																	
	Patienten mit 2-Jahres-OS Ereignis n (%)	KM % [95 %-KI]	Patienten mit 2-Jahres-OS Ereignis n (%)	KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert																
OS	14 (3)	97,4 [95,3; 98,5]	26 (6)	93,4 [90,3; 95,6]	0,516 [0,268; 0,995]	0,044																

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																						
	<div data-bbox="331 544 1283 1023" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin-bottom: 10px;"> <p style="text-align: center; margin: 0;">Number of Patients-at-Risk</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin: 0;"> <tr> <td style="text-align: center; color: blue;">425</td><td style="text-align: center; color: blue;">420</td><td style="text-align: center; color: blue;">415</td><td style="text-align: center; color: blue;">413</td><td style="text-align: center; color: blue;">408</td><td style="text-align: center; color: blue;">407</td><td style="text-align: center; color: blue;">403</td><td style="text-align: center; color: blue;">397</td><td style="text-align: center; color: blue;">388</td><td style="text-align: center; color: blue;">374</td><td style="text-align: center; color: blue;">336</td><td style="text-align: center; color: blue;">302</td><td style="text-align: center; color: blue;">280</td><td style="text-align: center; color: blue;">224</td><td style="text-align: center; color: blue;">194</td><td style="text-align: center; color: blue;">171</td><td style="text-align: center; color: blue;">126</td><td style="text-align: center; color: blue;">95</td><td style="text-align: center; color: blue;">79</td><td style="text-align: center; color: blue;">39</td><td style="text-align: center; color: blue;">27</td><td style="text-align: center; color: blue;">20</td><td style="text-align: center; color: blue;">4</td><td style="text-align: center; color: blue;">3</td><td style="text-align: center; color: blue;">3</td><td style="text-align: center; color: blue;">0</td><td style="text-align: center; color: blue;">0</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; color: red;">421</td><td style="text-align: center; color: red;">410</td><td style="text-align: center; color: red;">404</td><td style="text-align: center; color: red;">399</td><td style="text-align: center; color: red;">390</td><td style="text-align: center; color: red;">388</td><td style="text-align: center; color: red;">384</td><td style="text-align: center; color: red;">377</td><td style="text-align: center; color: red;">369</td><td style="text-align: center; color: red;">358</td><td style="text-align: center; color: red;">329</td><td style="text-align: center; color: red;">286</td><td style="text-align: center; color: red;">258</td><td style="text-align: center; color: red;">200</td><td style="text-align: center; color: red;">163</td><td style="text-align: center; color: red;">146</td><td style="text-align: center; color: red;">110</td><td style="text-align: center; color: red;">82</td><td style="text-align: center; color: red;">66</td><td style="text-align: center; color: red;">35</td><td style="text-align: center; color: red;">24</td><td style="text-align: center; color: red;">10</td><td style="text-align: center; color: red;">5</td><td style="text-align: center; color: red;">2</td><td style="text-align: center; color: red;">1</td><td style="text-align: center; color: red;">0</td><td style="text-align: center; color: red;">0</td> </tr> </table> </div> <p>Abbildung 1: Kaplan-Meier-Darstellung des Gesamtüberlebens (OS) aus der Studie ECHELON-1, für Region und Anzahl der IPFP-Risikofaktoren stratifizierte Analyse</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (5)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Aussagesicherheit der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben ist hoch. Von einer Verzerrung durch Folgetherapien ist nicht auszugehen. Die nachgereichte, für Region und Anzahl der IPFP-</p>	425	420	415	413	408	407	403	397	388	374	336	302	280	224	194	171	126	95	79	39	27	20	4	3	3	0	0	421	410	404	399	390	388	384	377	369	358	329	286	258	200	163	146	110	82	66	35	24	10	5	2	1	0	0	<p>Für die vorliegende Bewertung wurde die stratifizierte</p>
425	420	415	413	408	407	403	397	388	374	336	302	280	224	194	171	126	95	79	39	27	20	4	3	3	0	0																														
421	410	404	399	390	388	384	377	369	358	329	286	258	200	163	146	110	82	66	35	24	10	5	2	1	0	0																														

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Risikofaktoren stratifizierte Analyse bestätigt die Ergebnisse der nicht stratifizierten Analyse.	Analyse des Gesamtüberlebens herangezogen. Die Behandlung mit A + AVD führte im Vergleich zu ABVD zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (Hazard Ratio = 0,52 [0,27; 0,995], p-Wert = 0,044). Die mediane Überlebenszeit war in beiden Studienarmen nicht erreicht. Aufgrund der nur sehr wenigen eingetretenen Ereignisse in den Studienarmen von 3% bzw. 6% sind die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wenig aussagekräftig.
Seite 24, Zeilen 34-42	<p>4. Vollständige Remission (CR): Patientenrelevanz</p> <p>G-BA-Argumentation</p> <p>Patientenrelevanz. Für eine CR war in der Studie ECHELON-1 definiert, dass alle Hinweise auf die Krankheit verschwunden sind, d. h. keine Symptome mehr messbar waren. Für Patientinnen und Patienten, die keine krankheitsbedingte Symptomatik (z. B. B-Symptome) zu Studienbeginn aufwiesen, beruhte die Bestimmung der CR demnach ausschließlich auf CT- und PET-Untersuchungen, sodass in diesem Fall eine CR als Surrogat bewertet wird. In der Subgruppe der Patientinnen und Patienten, bei der zu Studienbeginn krankheitsbedingte Symptome vorlagen, wird das Erreichen einer CR als patientenrelevant bewertet, da damit eine Symptomabnahme verbunden war.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 24, 1.-4. Zeile von unten	<p><i>Aufgrund der Unsicherheit, ob und in welchem Ausmaß asymptomatische Patientinnen und Patienten in der CR-Analyse berücksichtigt wurden, ist die Patientenrelevanz des Endpunktes CR unklar. Die CR-Rate wird nur ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Patientenrelevanz: Bei einer Behandlung mit kurativer Intention stellt das Erreichen einer kompletten Remission der Erkrankung die Voraussetzung für die Heilung dar und ist somit ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die weitere Therapieentscheidung. Die damit verbundene Symptomfreiheit wird auch vom G-BA als patientenrelevant angesehen.</p> <p>Die Patientenrelevanz der kompletten Remission mit dem Vorhandensein von B-Symptomen zu Behandlungsbeginn zu verknüpfen, erscheint aus Sicht von Takeda schwer nachvollziehbar. Eine solche Annahme würde bedeuten, dass Hodgkin-Lymphom-Patienten ohne B-Symptome keiner Behandlung bedürfen, da eine erfolgreiche HL-Behandlung asymptomatischer Patienten per se nicht patientenrelevant sei. Diese Auffassung widerspricht den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien fundamental. In der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten“ wird im Gegenteil auf die dringende Notwendigkeit einer Behandlung hingewiesen, unabhängig davon, ob B-Symptome vorliegen oder nicht (1).</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gemäß den Kriterien von Cheson et al. (2007) sind für eine CR das vollständige Verschwinden aller Anzeichen der Erkrankung inklusive B-Symptomen gefordert (6). Diese CR-Definition wurde auch in der Studie ECHELON-1 angewandt. Für die Diagnose einer Progression mag ein bildgebendes Verfahren nicht ausreichend sein, da ein positiver Befund lediglich die notwendige Voraussetzung für die mit einer Progression verbundenen Folgen darstellt. Die Diagnose einer Komplettremission mittels Bildgebung hingegen definiert eine hinreichende Bedingung des Behandlungserfolges, da durch Wegfall der notwendigen Bedingung (Nachweis mittels Bildgebung) auch deren mögliche Folgen (Symptomatik) ausgeschlossen sind. Insofern kann eine CR-Diagnostik mittels Bildgebung kein Surrogat sein. Hingegen ist das Fehlen einer Symptomatik nicht hinreichend für eine CR, sondern nur eine notwendige Voraussetzung.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Patientenrelevanz des Endpunktes vollständige Remission (CR) wird anerkannt. Der Endpunkt CR wird in die Bewertung einbezogen.</p>	<p>Es wird auf die Ausführungen in der Nutzenbewertung des G-BA vom 17. Juni 2019 verwiesen. Die vorliegenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 19, Zeile 1-2	<p>5. Zeit bis zum Rezidiv, rezidivfreies Überleben (RFS), Rezidivrate: Patientenrelevanz, neue Analysen</p> <p>G-BA-Argumentation</p> <p><i>Rezidive sind bei einem potentiell kurativen Therapieansatz patientenrelevant.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Da der G-BA in der Nutzenbewertung die Patientenrelevanz von Rezidiven ausdrücklich anerkannte, präsentiert Takeda im Rahmen dieser Stellungnahme weitere Analysen zum Auftreten von Rezidiven in der Studie ECHELON-1:</p> <ul style="list-style-type: none">• Zeit bis zum Rezidiv bei Patienten mit vollständiger Remission (CR) am Ende der Erstlinientherapie• Rezidivfreies Überleben bei Patienten mit vollständiger Remission (CR)• Rezidivrate bei Patienten mit vollständiger Remission <p>Die vorgelegten Analysen bestätigen das statistisch signifikant geringere Rezidivrisiko von Patienten der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe im Vergleich zur ABVD-Gruppe.</p> <p>Patientenrelevanz. Eine vollständige Remission (CR) ist Voraussetzung für eine Heilung. Rezidive sind patientenrelevant, da sie direkt das</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Scheitern der Kuration nach CR widerspiegeln.</p> <p>Die Möglichkeit der Heilung in einer weiteren Therapielinie widerspricht der Patientenrelevanz der Heilung in der Erstlinie nicht. Mit jeder weiteren Therapielinie sinken die Heilungschancen deutlich. Das gilt besonders für ältere Patienten und für Stadium IV-Patienten (7, 8). Auch die S3-Leitlinie betont die Bedeutung einer möglichst effektiven Primärtherapie mit dem übergeordneten Therapieziel Heilung und schließt aus den Ergebnissen der RATHL-Studie, dass bei Patienten mit fortgeschrittenem HL eine initiale hocheffektive Therapie (BEACOPP) einer sogenannten Eskalationsstrategie (Beginn mit ABVD und Umstellung auf BEACOPP bei positivem PET/CT nach 2 Zyklen) überlegen ist (1, 7).</p> <p>Hinzu kommt, dass in der Nutzenbewertung vorgeschlagene Zweitlinien-Optionen wie z.B. eine Hochdosischemotherapie mit folgender autologer Stammzelltransplantation risikoreiche, mit erheblichen Nebenwirkungen verbundene Therapien darstellen, deren Vermeidung durch eine vorher bereits erfolgte Heilung eine hohe Patientenrelevanz zukommt.</p> <p>Zeit bis zum Rezidiv: Die Zeit bis zum Rezidiv gemäß unabhängigem Prüfkomitee (IRF) wurde bei Patienten mit vollständiger Remission (CR) am Ende der Erstlinientherapie erhoben. Das Rezidiv war in dieser Auswertung der einzige Endpunkt, verstorbene Patienten wurden zensiert. Die Analyse ergab einen statistisch signifikanten Vorteil der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe im Vergleich zur ABVD-Gruppe (HR: 0,554, [95 %-KI: 0,307; 0,998], p=0,046) (Tabelle 2; Abbildung 2).</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>Tabelle 2: Ergebnisse für Zeit bis zum Rezidiv aus der Studie ECHELON-1 bei Patienten mit vollständiger Remission (CR) am Ende der Erstlinientherapie</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Brentuximab Vedotin plus AVD N=298</th> <th colspan="2">ABVD N=290</th> <th colspan="2">Brentuximab Vedotin plus AVD vs. ABVD</th> </tr> <tr> <th>Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th>2-Jahres-Rezidivfreiheit KM % [95 %-KI]</th> <th>Patienten mit Ereignis, n (%)</th> <th>2-Jahres-Rezidivfreiheit KM % [95 %-KI]</th> <th>Hazard Ratio [95 %-KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DOCR</td> <td>18 (6)</td> <td>91,6 [86,2; 95,0]</td> <td>30 (10)</td> <td>86,8 [81,2; 90,8]</td> <td>0,554 [0,307; 0,998]</td> <td>0,046</td> </tr> </tbody> </table> <p>ABVD: Doxorubicin (Adriamycin), Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (5)</p>		Brentuximab Vedotin plus AVD N=298		ABVD N=290		Brentuximab Vedotin plus AVD vs. ABVD		Patienten mit Ereignis n (%)	2-Jahres-Rezidivfreiheit KM % [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis, n (%)	2-Jahres-Rezidivfreiheit KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert	DOCR	18 (6)	91,6 [86,2; 95,0]	30 (10)	86,8 [81,2; 90,8]	0,554 [0,307; 0,998]	0,046	
	Brentuximab Vedotin plus AVD N=298		ABVD N=290		Brentuximab Vedotin plus AVD vs. ABVD																	
	Patienten mit Ereignis n (%)	2-Jahres-Rezidivfreiheit KM % [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis, n (%)	2-Jahres-Rezidivfreiheit KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert																
DOCR	18 (6)	91,6 [86,2; 95,0]	30 (10)	86,8 [81,2; 90,8]	0,554 [0,307; 0,998]	0,046																

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																												
	<div data-bbox="331 544 1283 1018" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin-bottom: 10px;"> <p style="text-align: center; margin: 0;">Number of Patients-at-Risk</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin: 0;"> <tr> <td style="text-align: center;">298</td><td style="text-align: center;">282</td><td style="text-align: center;">275</td><td style="text-align: center;">268</td><td style="text-align: center;">261</td><td style="text-align: center;">249</td><td style="text-align: center;">224</td><td style="text-align: center;">186</td><td style="text-align: center;">176</td><td style="text-align: center;">154</td><td style="text-align: center;">102</td><td style="text-align: center;">97</td><td style="text-align: center;">83</td><td style="text-align: center;">53</td><td style="text-align: center;">46</td><td style="text-align: center;">40</td><td style="text-align: center;">14</td><td style="text-align: center;">13</td><td style="text-align: center;">8</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">290</td><td style="text-align: center;">276</td><td style="text-align: center;">262</td><td style="text-align: center;">255</td><td style="text-align: center;">249</td><td style="text-align: center;">235</td><td style="text-align: center;">219</td><td style="text-align: center;">178</td><td style="text-align: center;">169</td><td style="text-align: center;">157</td><td style="text-align: center;">93</td><td style="text-align: center;">87</td><td style="text-align: center;">80</td><td style="text-align: center;">42</td><td style="text-align: center;">37</td><td style="text-align: center;">32</td><td style="text-align: center;">9</td><td style="text-align: center;">7</td><td style="text-align: center;">5</td><td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">0</td><td style="text-align: center;">0</td> </tr> </table> </div> <p>Abbildung 2: Kaplan-Meier-Darstellung für Zeit bis zum Rezidiv aus der Studie ECHELON-1 bei Patienten mit vollständiger Remission (CR) am Ende der Erstlinientherapie</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (5)</p> <p>Rezidivfreies Überleben: Um den Bedenken des G-BA bezüglich der Komponente Lymphom-bedingter Tod des Endpunktes krankheitsfreies Überleben (DFS) Rechnung zu tragen (siehe Abschnitt 6), präsentiert Takeda eine für Region und IPFP-Risikofaktoren stratifizierte Analyse</p>	298	282	275	268	261	249	224	186	176	154	102	97	83	53	46	40	14	13	8	1	1	0	290	276	262	255	249	235	219	178	169	157	93	87	80	42	37	32	9	7	5	0	0	0	
298	282	275	268	261	249	224	186	176	154	102	97	83	53	46	40	14	13	8	1	1	0																									
290	276	262	255	249	235	219	178	169	157	93	87	80	42	37	32	9	7	5	0	0	0																									

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<p>zum Endpunkt rezidivfreies Überleben (RFS) gemäß unabhängigem Prüfkomitee (IRF) (Tabelle 3, Abbildung 3). Diese Analyse entspricht der Analyse des krankheitsfreien Überlebens (DFS) unter Berücksichtigung aller Todesfälle (siehe auch Abschnitt 6). Die Analyse des rezidivfreien Überlebens (RFS) zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Brentuximab Vedotin plus AVD gegenüber ABVD (HR: 0,643, [95 %-KI: 0,430; 0,963], p=0,031).</p> <p>Patientenrelevanz: Beide Komponenten des Endpunktes „rezidivfreies Überleben“ (Rezidiv, Mortalität) sind unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>Tabelle 3: Ergebnisse für rezidivfreies Überleben (RFS) aus der Studie ECHELON-1 (für Region und IPFP-Risikofaktoren stratifizierte Analyse)</p> <table border="1" data-bbox="331 932 1258 1219"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Brentuximab Vedotin plus AVD N=335</th> <th colspan="2">ABVD N=327</th> <th colspan="2">Brentuximab Vedotin plus AVD vs. ABVD</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th>2-Jahres-RFS KM % [95 %-KI]</th> <th>Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th>2-Jahres-RFS KM % [95 %-KI]</th> <th>Hazard Ratio [95 %-KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RFS</td> <td>40 (12)</td> <td>87,5 [83,0; 90,9]</td> <td>60 (18)</td> <td>78,4 [72,8; 83,1]</td> <td>0,643 [0,430; 0,963]</td> <td>0,031</td> </tr> </tbody> </table> <p>ABVD: Doxorubicin (Adriamycin), Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; IPFP: International Prognostic Factor Project; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; RFS: Rezidivfreies Überleben Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (5)</p>		Brentuximab Vedotin plus AVD N=335		ABVD N=327		Brentuximab Vedotin plus AVD vs. ABVD			Patienten mit Ereignis n (%)	2-Jahres-RFS KM % [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	2-Jahres-RFS KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert	RFS	40 (12)	87,5 [83,0; 90,9]	60 (18)	78,4 [72,8; 83,1]	0,643 [0,430; 0,963]	0,031	
	Brentuximab Vedotin plus AVD N=335		ABVD N=327		Brentuximab Vedotin plus AVD vs. ABVD																		
	Patienten mit Ereignis n (%)	2-Jahres-RFS KM % [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	2-Jahres-RFS KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert																	
RFS	40 (12)	87,5 [83,0; 90,9]	60 (18)	78,4 [72,8; 83,1]	0,643 [0,430; 0,963]	0,031																	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>Tabelle 4: Rezidivfreies Überleben: Beobachtungsdauer, RFS-Ereignisse und zensierte Patienten</p> <table border="1" data-bbox="338 655 1140 1185"> <thead> <tr> <th data-bbox="338 655 654 746">ECHELON-1, Stadium IV</th> <th data-bbox="654 655 896 746">BV plus AVD N=335</th> <th data-bbox="896 655 1140 746">ABVD N=327</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="338 746 654 847">Mediane Beobachtungsdauer, Monate [95 %-KI]</td> <td data-bbox="654 746 896 847">22,7 [21,22; 23,03]</td> <td data-bbox="896 746 1140 847">23,0 [22,70; 23,20]</td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 847 654 954">RFS-Ereignisse, n (%): Rezidiv Tod</td> <td data-bbox="654 847 896 954">37 (11) 3 (<1)</td> <td data-bbox="896 847 1140 954">51 (16) 9 (3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 954 654 1023">Zensierte Patienten, n (%)</td> <td data-bbox="654 954 896 1023">295 (88)</td> <td data-bbox="896 954 1140 1023">267 (82)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="338 1023 1140 1145">AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; BV: Brentuximab plus AVD; DFS: Krankheitsfreies Überleben; KI: Konfidenzintervall; RFS: Rezidivfreies Überleben</p> <p data-bbox="338 1145 1140 1185">Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (5)</p>	ECHELON-1, Stadium IV	BV plus AVD N=335	ABVD N=327	Mediane Beobachtungsdauer, Monate [95 %-KI]	22,7 [21,22; 23,03]	23,0 [22,70; 23,20]	RFS-Ereignisse, n (%): Rezidiv Tod	37 (11) 3 (<1)	51 (16) 9 (3)	Zensierte Patienten, n (%)	295 (88)	267 (82)	
ECHELON-1, Stadium IV	BV plus AVD N=335	ABVD N=327												
Mediane Beobachtungsdauer, Monate [95 %-KI]	22,7 [21,22; 23,03]	23,0 [22,70; 23,20]												
RFS-Ereignisse, n (%): Rezidiv Tod	37 (11) 3 (<1)	51 (16) 9 (3)												
Zensierte Patienten, n (%)	295 (88)	267 (82)												

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																		
	<div data-bbox="331 539 1283 1018" style="border: 1px solid black; padding: 10px;"> <p style="text-align: center; margin: 0;">Number of Patients-at-Risk</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin: 0;"> <tr> <td style="text-align: center; color: blue;">335</td><td style="text-align: center; color: blue;">325</td><td style="text-align: center; color: blue;">321</td><td style="text-align: center; color: blue;">293</td><td style="text-align: center; color: blue;">287</td><td style="text-align: center; color: blue;">280</td><td style="text-align: center; color: blue;">270</td><td style="text-align: center; color: blue;">249</td><td style="text-align: center; color: blue;">240</td><td style="text-align: center; color: blue;">190</td><td style="text-align: center; color: blue;">173</td><td style="text-align: center; color: blue;">162</td><td style="text-align: center; color: blue;">107</td><td style="text-align: center; color: blue;">92</td><td style="text-align: center; color: blue;">85</td><td style="text-align: center; color: blue;">57</td><td style="text-align: center; color: blue;">49</td><td style="text-align: center; color: blue;">46</td><td style="text-align: center; color: blue;">13</td><td style="text-align: center; color: blue;">9</td><td style="text-align: center; color: blue;">8</td><td style="text-align: center; color: blue;">2</td><td style="text-align: center; color: blue;">1</td><td style="text-align: center; color: blue;">1</td><td style="text-align: center; color: blue;">0</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; color: red;">327</td><td style="text-align: center; color: red;">319</td><td style="text-align: center; color: red;">313</td><td style="text-align: center; color: red;">283</td><td style="text-align: center; color: red;">268</td><td style="text-align: center; color: red;">259</td><td style="text-align: center; color: red;">252</td><td style="text-align: center; color: red;">231</td><td style="text-align: center; color: red;">219</td><td style="text-align: center; color: red;">183</td><td style="text-align: center; color: red;">166</td><td style="text-align: center; color: red;">160</td><td style="text-align: center; color: red;">92</td><td style="text-align: center; color: red;">78</td><td style="text-align: center; color: red;">71</td><td style="text-align: center; color: red;">39</td><td style="text-align: center; color: red;">30</td><td style="text-align: center; color: red;">28</td><td style="text-align: center; color: red;">8</td><td style="text-align: center; color: red;">6</td><td style="text-align: center; color: red;">5</td><td style="text-align: center; color: red;">0</td><td style="text-align: center; color: red;">0</td><td style="text-align: center; color: red;">0</td><td style="text-align: center; color: red;">0</td> </tr> </table> </div> <p data-bbox="331 1034 1283 1098">Abbildung 3: Kaplan-Meier-Darstellung des rezidivfreien Überlebens (RFS) aus der Studie ECHELON-1</p> <p data-bbox="331 1114 1283 1145">Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (5)</p> <p data-bbox="331 1161 1283 1366">Rezidivrate: Der Endpunkt Rezidivrate beschreibt den Anteil an Patienten mit einem Rezidivereignis oder Tod (alle Todesfälle) bei Patienten mit vollständiger Remission (CR). Die Analyse erfolgte dichotom. Mit Brentuximab Vedotin plus AVD ergibt sich eine statistisch signifikant geringere Rezidivrate im Vergleich zu ABVD (Relatives Risiko: 0,65 (96%-KI: 0,45; 0,94), p=0,021) (Tabelle 5).</p>	335	325	321	293	287	280	270	249	240	190	173	162	107	92	85	57	49	46	13	9	8	2	1	1	0	327	319	313	283	268	259	252	231	219	183	166	160	92	78	71	39	30	28	8	6	5	0	0	0	0	
335	325	321	293	287	280	270	249	240	190	173	162	107	92	85	57	49	46	13	9	8	2	1	1	0																												
327	319	313	283	268	259	252	231	219	183	166	160	92	78	71	39	30	28	8	6	5	0	0	0	0																												

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p>Tabelle 5: Ergebnisse für Rezidivrate bei Patienten mit vollständiger Remission (CR)</p> <table border="1" data-bbox="331 603 1243 767"> <thead> <tr> <th></th> <th>A + AVD</th> <th>ABVD</th> <th>RR (95 %- KI)</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>335</td> <td>327</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Patienten mit Ereignis, n (%)</td> <td>40 (12)</td> <td>60 (18)</td> <td>0,65 (0,45; 0,94)</td> <td>0,021</td> </tr> </tbody> </table> <p>ABVD: Doxorubicin (Adriamycin), Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (5)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Endpunkte „Zeit bis zum Rezidiv“, „rezidivfreies Überleben“ und „Rezidivrate“ werden in die Bewertung einbezogen. Das Ausmaß des Zusatznutzens für diese Endpunkte wird insbesondere aufgrund der deutlichen Reduktion der Rezidivrate mit „gering“ bewertet.</p>		A + AVD	ABVD	RR (95 %- KI)	p-Wert	N	335	327			Patienten mit Ereignis, n (%)	40 (12)	60 (18)	0,65 (0,45; 0,94)	0,021	<p>Ausgehend von dem hier vorliegenden kurativen Therapieansatz stellen Rezidive patientenrelevante Ereignisse dar.</p> <p>Mit seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu den post hoc definierten Endpunkten Rezidivfreies Überleben (RFS) und Zeit bis zum Rezidiv vor. Das RFS ist definiert als die Zeit ab CR bis zum Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache bei Patienten mit CR. Die Zeit bis zum Rezidiv ist definiert als die Zeit ab CR bis zum Rezidiv bei Patienten mit einer CR nach</p>
	A + AVD	ABVD	RR (95 %- KI)	p-Wert													
N	335	327															
Patienten mit Ereignis, n (%)	40 (12)	60 (18)	0,65 (0,45; 0,94)	0,021													

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Abschluss der Erstlinientherapie.</p> <p>Entsprechend der Operationalisierung der Endpunkte RFS und Zeit bis zum Rezidiv wurden nur Patienten mit einer CR bzw. mit einer CR nach Abschluss der Erstlinientherapie berücksichtigt. Durch den hierdurch entstehenden Randomisierungsbruch sind die Ergebnisse beider Endpunkte per se potentiell hochverzerrt. Für die vorliegende Bewertung wird der Endpunkt RFS herangezogen, bei dem eine höhere Anzahl an Patienten umfasst ist und auch Todesfälle einbezogen werden.</p> <p>In der Ereigniszeitanalyse, bei der die Zeitpunkte der Rezidivereignisse bzw. Todesfälle berücksichtigt werden, zeigt sich für den Endpunkt RFS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von A+AVD. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der jeweiligen Ereignisse (Rezidiv bzw. Tod) ist in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Auch bezogen auf die Ereignisraten zum Datenschnitt vom 20. April 2017 liegt ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von A+AVD vor.</p> <p>Eine Unsicherheit des Endpunktes RFS besteht darin, dass auch Patienten berücksichtigt werden, welche zum Zeitpunkt der Interims-PET ein CR aufweisen, sodass</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>auch Rezidive vor Abschluss der Erstlinientherapie erfasst sein können. Zudem wurde bei einem relevanten Anteil der Patienten, die mindestens eine Folgetherapie erhalten haben, eine potentiell kurative autologe Stammzelltransplantation durchgeführt (34 % bzw. 37 %), wodurch die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zum RFS erschwert wird.</p> <p>Aufgrund des Randomisierungsbruchs und der weiteren beschriebenen Unsicherheiten können die Ergebnisse des Endpunktes RFS nicht für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>
Seite 19, Zeilen 1-9	<p>6. Krankheitsfreies Überleben (DFS): Patientenrelevanz; stratifiziertes Analysemodell</p> <p>G-BA-Argumentation</p> <p>Patientenrelevanz: Das DFS ist ein kombinierter Endpunkt aus Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten. Rezidive sind bei einem potentiell kurativen Therapieansatz patientenrelevant. Die DFS-Teilkomponente Lymphom-bedingter Tod bildet nur einen Teil der Gesamtmortalität ab. Aufgrund der Einschränkung auf Lymphom-bedingten Tod und der fehlenden Berücksichtigung der Todesereignisse</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>anderer Ursache wird diese Teilkomponente als nicht patientenrelevant erachtet. Da keine Informationen zur Erhebung des Lymphom-bedingten Todes vorliegen, ist zudem deren Validität unklar. Hinsichtlich der Teilkomponente akute Toxizität der Behandlung wird aus der Operationalisierung nicht ersichtlich, welche Ereignisse damit erfasst wurden und welche Konsequenz sie für die Patientinnen und Patienten hatten. Insgesamt umfasst das DFS patientenrelevante und nicht patientenrelevante Ereignisse und wird daher als nicht patientenrelevant eingeschätzt.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Patientenrelevanz: Die DFS-Teilkomponente Lymphom-bedingter Tod wurde durch den Prüfarzt erhoben und im CRF dokumentiert. Die Erhebung dieser Endpunktkomponente erfolgte valide gemäß den Vorgaben der guten klinischen Praxis (GCP).</p> <p>Um den Bedenken des G-BA bezüglich der Komponente Lymphom-bedingter Tod Rechnung zu tragen, präsentiert Takeda eine für Region und IPFP-Risikofaktoren stratifizierte Analyse zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) unter Berücksichtigung aller Todesfälle. Die Teilkomponente akute Toxizität der Behandlung spielt bei der Bewertung der Patientenrelevanz keine Rolle, da keine Ereignisse dieser Komponente aufgetreten sind (siehe Modul 4, Tabelle 4-44, Seite 123). Die beschriebene Analyse entspricht deshalb der Analyse des</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>rezidivfreien Überlebens und ist im Abschnitt 5 (rezidivfreies Überleben) (Tabelle 3, Abbildung 3) dargestellt.</p> <p>Stratifizierte Analyse: Die Analyse zum Endpunkt Krankheitsfreies Überleben (DFS) in einem für Region und Anzahl der IPFP-Risikofaktoren stratifizierten Cox-Regressionsmodell wird in Tabelle 6 präsentiert. Diese ergänzende Analyse zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe (HR: 0,626, [95 %-KI: 0,415; 0,945], p=0,024) und bestätigt damit die im Dossier im Modul 4 dargestellte unstratifizierte Auswertung.</p> <p>Tabelle 6: Ergebnisse für Krankheitsfreies Überleben (DFS) aus der Studie ECHELON-1 (für Region und IPFP-Risikofaktoren stratifizierte Analyse)</p> <table border="1" data-bbox="331 1066 1258 1248"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Brentuximab Vedotin plus AVD N=335</th> <th colspan="2">ABVD N=327</th> <th colspan="2">Brentuximab Vedotin plus AVD vs. ABVD</th> </tr> <tr> <th>Patienten mit Ereignis, n (%)</th> <th>2-Jahres-DFS KM % [95 %-KI]</th> <th>Patienten mit Ereignis, n (%)</th> <th>2-Jahres-DFS KM % [95 %-KI]</th> <th>Hazard Ratio [95 %-KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DFS</td> <td>38 (11)</td> <td>88,1 [83,6; 91,4]</td> <td>58 (18)</td> <td>79,3 [73,7; 83,8]</td> <td>0,626 [0,415; 0,945]</td> <td>0,024</td> </tr> </tbody> </table> <p>ABVD: Doxorubicin (Adriamycin), Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; DFS: Krankheitsfreies Überleben; IPFP: International Prognostic Factor Project; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (5)</p>		Brentuximab Vedotin plus AVD N=335		ABVD N=327		Brentuximab Vedotin plus AVD vs. ABVD		Patienten mit Ereignis, n (%)	2-Jahres-DFS KM % [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis, n (%)	2-Jahres-DFS KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert	DFS	38 (11)	88,1 [83,6; 91,4]	58 (18)	79,3 [73,7; 83,8]	0,626 [0,415; 0,945]	0,024	
	Brentuximab Vedotin plus AVD N=335		ABVD N=327		Brentuximab Vedotin plus AVD vs. ABVD																	
	Patienten mit Ereignis, n (%)	2-Jahres-DFS KM % [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis, n (%)	2-Jahres-DFS KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert																
DFS	38 (11)	88,1 [83,6; 91,4]	58 (18)	79,3 [73,7; 83,8]	0,626 [0,415; 0,945]	0,024																

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das krankheitsfreie Überleben (DFS) wird als patientenrelevant anerkannt und in die Bewertung einbezogen. Die in Abschnitt 5 präsentierte Analyse des Endpunktes „rezidivfreies Überleben“ ist auch für das krankheitsfreie Überleben (DFS) relevant. Das Ausmaß des Zusatznutzen für den Endpunkt wird mit „gering“ eingestuft.</p>	<p>Es wird auf die obigen Ausführungen zum Endpunkt Rezidivfreies Überleben (S. 71 ff.) verwiesen. Die vorliegenden Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin nach § 35a SGB V.</p>
Seite 23, Zeile 15-22	<p>7. Therapieversagen: Folgetherapie wegen Nicht-CR, Patientenrelevanz; stratifiziertes Analysemodell</p> <p>G-BA-Argumentation</p> <p>Folgetherapie wegen Nicht-CR: <i>In Bezug auf die dritte Endpunktkomponente wird kritisch gesehen, dass in der vorliegenden Operationalisierung eine konsolidierende Strahlentherapie als Ereignis umfasst sein kann. In Leitlinien wird für Patientinnen und Patienten, die auf eine Chemotherapie angesprochen haben aber noch PET-/CT-positives Restgewebe aufweisen, die konsolidierende Strahlentherapie empfohlen [8]. Die konsolidierende Strahlentherapie wird als Bestandteil der Erstlinientherapie angesehen und bedeutet daher nicht das Versagen auf eine Therapie. Es ist unklar, bei wie vielen Patientinnen und Patienten der zulassungskonformen Subgruppe eine konsolidierende</i></p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 22, Zeile 36-38 Seite 23, Zeile 3-14	<p><i>Strahlentherapie nach Abschluss der Erstlinien-Chemotherapie eingesetzt wurde.</i></p> <p>Patientenrelevanz: <i>Der Endpunkt mPFS bildet in der vorliegenden Operationalisierung jedoch das Versagen des Heilungsversuchs nicht valide ab. ... Gemäß Operationalisierung wurde die Krankheitsprogression anhand bildgebender Verfahren ohne Berücksichtigung der für die Patientin bzw. den Patienten spürbaren Symptomatik festgestellt. Die Komponente ist nicht geeignet, das Versagen der potentiellen Kuration abzubilden. Das Versagen auf die Erstlinientherapie bedeutet nicht zwangsläufig den Übergang zu einer palliativen Situation. Es stehen für Patientinnen und Patienten potentiell kurative therapeutische Optionen in der Zweitlinientherapie zur Verfügung.</i></p> <p><i>So wird bei Patientinnen und Patienten < 60 Jahre mit Rezidiv eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation empfohlen [8]. Während eine Krankheitsprogression (d. h. ein Patient / eine Patientin ist progredient ohne zuvor den Zustand einer potentiellen Kuration erreicht zu haben) als nicht patientenrelevant erachtet wird, sind Rezidive patientenrelevante Ereignisse in einer potentiell kurativen Therapiesituation.</i></p> <p>Anmerkung: Folgetherapie wegen Nicht-CR: Die prospektiv geplante Auswertung</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des Endpunktes Therapieversagen (mPFS) hatte das Ziel, die Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin plus AVD unabhängig von Einflüssen durch Folgetherapien zu erfassen. Zu diesen Folgetherapien zählten auch Strahlentherapien, die jedoch, wie der G-BA anmerkte, in der S3-Leitlinie als Bestandteil der Erstlinientherapie angesehen werden (1). Eine Aufstellung der Folgetherapien wird in Tabelle 8 präsentiert.</p> <p>Patientenrelevanz: Die Auswertung des Endpunktes Therapieversagen hatte zum Ziel, die Effektivität/den Erfolg der Erstlinientherapie mit Brentuximab Vedotin plus AVD zu beurteilen und zwischen potentiell durch diese Primärtherapie krankheitsfreien Patienten und definitiv nicht geheilten Patienten zu unterscheiden. Dieser Unterschied zwischen Krankheitsfreiheit und fehlgeschlagenem Heilungsversuch hat für den Patienten eine hohe Relevanz. Grundsätzlich gilt, dass eine vollständige Remission (CR) die Voraussetzung für eine Heilung ist. Deshalb stellt ein CR-Ausschluss mittels bildgebender Verfahren eine hinreichende Bedingung für den Nachweis eines Therapieversagens dar.</p> <p>Die G-BA-Argumentation zur Patientenrelevanz einer Progression orientiert sich primär an der palliativen Situation. Im Rahmen einer palliativen Therapie kann die Patientenrelevanz einer Progression kritisch gesehen werden, da die Patienten unabhängig vom Vorliegen einer Progression schwer krank sein können. Auch ohne Progression bleibt die Prognose palliativer Patienten infaust, nicht progrediente Palliativ-Patienten leben oft nicht länger als progrediente.</p> <p>Bei einer potentiell kurativen Therapie, wie sie bei Patienten mit bisher</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unbehandeltem Hodgkin-Lymphom im Stadium IV erfolgt, liegt eine grundsätzlich andere Situation vor. Als Ergebnis einer potentiell kurativen Therapie gibt es erfolgreich behandelte, d.h. geheilte Patienten (zumindest mit hoher Heilungswahrscheinlichkeit) und Therapieversager, wie z.B. Patienten mit Progression. Progrediente Patienten haben sich nach G-BA-Kriterien unter Umständen nicht patientenrelevant verschlechtert (die Feststellung der Progression beruhte auf radiologischen Kriterien), ihnen ging es zu Behandlungsbeginn aufgrund des Hodgkin-Lymphoms schlecht und die Intervention änderte daran nicht viel.</p> <p>Andererseits hat sich die Erkrankung progredienter Patienten auch nicht gebessert. Dieses Verfehlen einer Heilung ist unabhängig vom zwischenzeitlichen Behandlungsverlauf (keine Remission, partielle Remission, vollständige Remission) im Vergleich zu einer Heilung für den Patienten von großer Bedeutung und damit als patientenrelevant anzusehen. Eine Progression beeinträchtigt die Heilungschancen erheblich. Patienten mit Progression und Patienten ohne Progression haben eine sehr unterschiedliche Prognose, ein Unterschied, der eine große Relevanz hat.</p> <p>Die Endpunktkomponente Folgetherapie wegen Nicht-CR entspricht ebenfalls einem Scheitern des Heilungsversuchs und ist deshalb für den Patienten gleichermaßen relevant. Hier lässt sich in vergleichbarer Weise wie bei der Progression eine Patientenrelevanz ableiten, wenn man die Patienten mit Folgetherapie wegen Nicht-CR mit geheilten Patienten</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<p>vergleicht.</p> <p>Stratifizierung: Die Analyse zum Endpunkt Therapieversagen in einem für Region und Anzahl der IPFP-Risikofaktoren stratifizierten Cox-Regressionsmodell wird hiermit präsentiert (Tabelle 7, Abbildung 4). Diese ergänzende Analyse zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe (HR: 0,717, [95 %-KI: 0,533; 0,965], p=0,027) und bestätigt damit die im Dossier im Modul 4 dargestellte unstratifizierte Auswertung des mPFS.</p> <p>Tabelle 7: Ergebnisse für modifiziertes progressionsfreies Überleben (mPFS) aus der Studie ECHELON-1 (für Region und Anzahl der IPFP-Risikofaktoren stratifizierte Analyse)</p> <table border="1" data-bbox="331 1031 1258 1347"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Brentuximab Vedotin plus AVD N=425</th> <th colspan="2">ABVD N=421</th> <th colspan="2">Brentuximab Vedotin plus AVD vs. ABVD</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th>2-Jahres-mPFS KM % [95 %-KI]</th> <th>Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th>2-Jahres-mPFS KM % [95 %-KI]</th> <th>Hazard Ratio [95 %-KI]</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mPFS</td> <td>77 (18)</td> <td>82,0 [77,8; 85,5]</td> <td>102 (24)</td> <td>75,3 [70,6; 79,3]</td> <td>0,717 [0,533; 0,965]</td> <td>0,027</td> </tr> </tbody> </table>		Brentuximab Vedotin plus AVD N=425		ABVD N=421		Brentuximab Vedotin plus AVD vs. ABVD			Patienten mit Ereignis n (%)	2-Jahres-mPFS KM % [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	2-Jahres-mPFS KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert	mPFS	77 (18)	82,0 [77,8; 85,5]	102 (24)	75,3 [70,6; 79,3]	0,717 [0,533; 0,965]	0,027	
	Brentuximab Vedotin plus AVD N=425		ABVD N=421		Brentuximab Vedotin plus AVD vs. ABVD																		
	Patienten mit Ereignis n (%)	2-Jahres-mPFS KM % [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	2-Jahres-mPFS KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert																	
mPFS	77 (18)	82,0 [77,8; 85,5]	102 (24)	75,3 [70,6; 79,3]	0,717 [0,533; 0,965]	0,027																	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																						
	<p>ABVD: Doxorubicin (Adriamycin), Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; IPFP: International Prognostic Factor Project; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; mPFS: modifiziertes progressionsfreies Überleben Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (5)</p> <div data-bbox="331 708 1283 1187" style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin: 10px 0;"> <p style="text-align: center; margin: 0;">Number of Patients-at-Risk</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin: 0;"> <tr> <td style="text-align: center; color: blue;">425</td><td style="text-align: center; color: blue;">411</td><td style="text-align: center; color: blue;">403</td><td style="text-align: center; color: blue;">384</td><td style="text-align: center; color: blue;">345</td><td style="text-align: center; color: blue;">334</td><td style="text-align: center; color: blue;">326</td><td style="text-align: center; color: blue;">317</td><td style="text-align: center; color: blue;">301</td><td style="text-align: center; color: blue;">286</td><td style="text-align: center; color: blue;">227</td><td style="text-align: center; color: blue;">215</td><td style="text-align: center; color: blue;">205</td><td style="text-align: center; color: blue;">131</td><td style="text-align: center; color: blue;">124</td><td style="text-align: center; color: blue;">113</td><td style="text-align: center; color: blue;">65</td><td style="text-align: center; color: blue;">57</td><td style="text-align: center; color: blue;">53</td><td style="text-align: center; color: blue;">16</td><td style="text-align: center; color: blue;">15</td><td style="text-align: center; color: blue;">13</td><td style="text-align: center; color: blue;">2</td><td style="text-align: center; color: blue;">2</td><td style="text-align: center; color: blue;">2</td><td style="text-align: center; color: blue;">0</td><td style="text-align: center; color: blue;">0</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; color: red;">421</td><td style="text-align: center; color: red;">402</td><td style="text-align: center; color: red;">396</td><td style="text-align: center; color: red;">376</td><td style="text-align: center; color: red;">325</td><td style="text-align: center; color: red;">302</td><td style="text-align: center; color: red;">293</td><td style="text-align: center; color: red;">285</td><td style="text-align: center; color: red;">269</td><td style="text-align: center; color: red;">256</td><td style="text-align: center; color: red;">207</td><td style="text-align: center; color: red;">195</td><td style="text-align: center; color: red;">186</td><td style="text-align: center; color: red;">107</td><td style="text-align: center; color: red;">99</td><td style="text-align: center; color: red;">93</td><td style="text-align: center; color: red;">48</td><td style="text-align: center; color: red;">41</td><td style="text-align: center; color: red;">38</td><td style="text-align: center; color: red;">11</td><td style="text-align: center; color: red;">8</td><td style="text-align: center; color: red;">7</td><td style="text-align: center; color: red;">0</td><td style="text-align: center; color: red;">0</td><td style="text-align: center; color: red;">0</td><td style="text-align: center; color: red;">0</td><td style="text-align: center; color: red;">0</td> </tr> </table> </div> <p>Abbildung 4: Kaplan-Meier-Darstellung des modifizierten progressionsfreien Überlebens (mPFS) aus der Studie ECHELON-1, für Region und Anzahl der IPFP-Risikofaktoren stratifizierte Analyse Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (5)</p>	425	411	403	384	345	334	326	317	301	286	227	215	205	131	124	113	65	57	53	16	15	13	2	2	2	0	0	421	402	396	376	325	302	293	285	269	256	207	195	186	107	99	93	48	41	38	11	8	7	0	0	0	0	0	
425	411	403	384	345	334	326	317	301	286	227	215	205	131	124	113	65	57	53	16	15	13	2	2	2	0	0																														
421	402	396	376	325	302	293	285	269	256	207	195	186	107	99	93	48	41	38	11	8	7	0	0	0	0	0																														

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das Therapieversagen (mPFS) bildet das Versagen der Erstlinientherapie in Bezug auf das Therapieziel Heilung des Hodgkin-Lymphoms im Stadium IV valide ab. Der Endpunkt wird in die Bewertung einbezogen und das Ausmaß des Zusatznutzens mit „gering“ eingestuft.</p>	<p>Der primäre Endpunkt der ECHELON-1 Studie war das modifizierte progressionsfreie Überleben. Dieses wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer progressiven Erkrankung, des Todes jeglicher Ursache oder bei Patienten mit einem unvollständigen Ansprechen der Erhalt einer anschließenden antineoplastischen Chemo- oder Strahlentherapie für das HL nach planmäßigem Abschluss der Erstlinientherapie.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von A+AVD. Das mediane mPFS war in beiden Studienarmen nicht erreicht. Das Ereignis Krankheitsprogression trat bei > 60 % der Patienten mit einem mPFS-Ereignis auf, sodass das Ergebnis zum mPFS maßgeblich durch dieses Ereignis beeinflusst wird.</p> <p>Bei dem Endpunkt mPFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erfasst.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Krankheitsprogression wurde mittels der Kriterien von Cheson et al. 2007 beurteilt. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels morphologischen bzw. bildgebenden Verfahren.</p> <p>Auf Basis der vorliegenden Operationalisierung des Endpunktes mPFS lassen sich keine hinreichend belastbaren Schlussfolgerungen zu Therapieeffekten bezüglich eines Therapieversagens und damit eines Scheiterns des Heilungsversuches ableiten.</p> <p>Das Ziel der Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ist das Erreichen einer CR, welche die Voraussetzung für einen möglichen kurativen Therapieausgang darstellt. Im Rahmen der Einzelkomponente „Krankheitsprogression“ wurden jedoch nicht alle Ereignisse erfasst, die das Nicht-Erreichen einer CR repräsentieren (z.B. stabile Erkrankung (SD), partielle Remission (PR)), sondern ausschließlich das Ereignis einer progressiven Erkrankung (PD). Hinzu kommt, dass bei einem relevanten Anteil der Patienten, die mindestens eine Folgetherapie erhalten haben, eine autologe</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Stammzelltransplantation durchgeführt wurde (34 % bzw. 37 %), welche in der Folgetherapie grundsätzlich weiterhin ein kuratives Potential aufweist.</p> <p>Im Rahmen der dritten Einzelkomponenten „Erhalt einer anschließenden antineoplastischen Chemo- oder Strahlentherapie für das HL nach planmäßigem Abschluss der Erstlinientherapie“ war nicht nachvollziehbar, wie die Entscheidung zur Initiierung und Art der anschließenden antineoplastischen Therapie getroffen wurde. Eine konsolidierende Strahlentherapie, welche gemäß Operationalisierung als Folgetherapie im Rahmen des mPFS gewertet wurde, ist laut Leitlinienempfehlungen Bestandteil der Erstlinientherapie und daher nur bedingt als Folgetherapie zu werten.</p> <p>Aus diesen Gesichtspunkten werden die Ergebnisse zum Endpunkt mPFS in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 19, Zeilen 34- 37	<p style="text-align: center;">8. Aufstellung der Folgetherapien</p> <p>G-BA-Argumentation</p> <p><i>Der Endpunkt TTNT wurde post hoc für das Dossier definiert und ausgewertet. Anhand der vorgelegten Operationalisierung ist nicht zu entnehmen, anhand welcher Kriterien in der Studie ECHELON-1 eine antineoplastische Folgetherapie eingesetzt wurde. Informationen zu den konkreten Gründen, eine weitere Therapie zu beginnen, liegen nicht vor. Ebenso liegen keine Angaben zur Art der Folgetherapien für die bewertungsrelevante Population vor. Die Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie wird daher nicht als patientenrelevanter Endpunkt bewertet.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Indikation für eine antineoplastische Folgetherapie wurde durch den behandelnden Arzt gemäß Patientenbefund, Leitlinien und lokalen Standards gestellt. Damit bildet das Vorgehen in der Studie ECHELON-1 die Versorgungswirklichkeit ab.</p> <p>Die konkreten Gründe, eine Folgetherapie zu beginnen, wurden in der Studie ECHELON-1 nicht dokumentiert und können deshalb nicht zur Verfügung gestellt werden. Gemäß S3-Leitlinie sind Folgetherapien jedoch nur dann indiziert, wenn der Patient aktives residuelles Lymphomgewebe (PET/CT-Befund) aufweist (1). Folgetherapien</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<p>repräsentieren deshalb die Nicht-Heilung des Patienten und bedeuten eine weitere Beeinträchtigung des Patienten. Außerdem sinken die Heilungschancen der Patienten mit der Anzahl der Folgetherapien drastisch. Die Notwendigkeit einer Folgetherapie ist deshalb als patientenrelevantes Ereignis einzustufen.</p> <p>Eine Aufstellung der Art der Folgetherapien in der bewertungsrelevanten Population werden in Tabelle 8 präsentiert. Eine Aufstellung der zweiten antineoplastischen Folgetherapien zeigt Tabelle 9.</p> <p>Tabelle 8: Aufstellung der antineoplastischen Folgetherapien (nur Therapien bei ≥ 4 Patienten)</p> <table border="1" data-bbox="331 948 1220 1390"> <thead> <tr> <th>Therapie</th> <th>Brentuximab Vedotin + AVD N=424</th> <th>ABVD N=413</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten mit ≥ 1 antineoplastischen Folgetherapie</td> <td>86 (20)</td> <td>100 (24)</td> </tr> <tr> <td>Brentuximab Vedotin</td> <td>3 (<1)</td> <td>27 (7)</td> </tr> <tr> <td>Brentuximab Vedotin-Erhaltungstherapie nach Transplantation</td> <td>2 (<1)</td> <td>14 (3)</td> </tr> <tr> <td>Cisplatin+Cytarabin+Dexamethason</td> <td>12 (3)</td> <td>7 (2)</td> </tr> <tr> <td>Carboplatin+Etoposid+Ifosfamid</td> <td>5 (1)</td> <td>12 (3)</td> </tr> <tr> <td>Carboplatin+Cytarabin+Etoposid+Methylprednisolon</td> <td>6 (1)</td> <td>6 (1)</td> </tr> </tbody> </table>	Therapie	Brentuximab Vedotin + AVD N=424	ABVD N=413	Patienten mit ≥ 1 antineoplastischen Folgetherapie	86 (20)	100 (24)	Brentuximab Vedotin	3 (<1)	27 (7)	Brentuximab Vedotin-Erhaltungstherapie nach Transplantation	2 (<1)	14 (3)	Cisplatin+Cytarabin+Dexamethason	12 (3)	7 (2)	Carboplatin+Etoposid+Ifosfamid	5 (1)	12 (3)	Carboplatin+Cytarabin+Etoposid+Methylprednisolon	6 (1)	6 (1)	
Therapie	Brentuximab Vedotin + AVD N=424	ABVD N=413																					
Patienten mit ≥ 1 antineoplastischen Folgetherapie	86 (20)	100 (24)																					
Brentuximab Vedotin	3 (<1)	27 (7)																					
Brentuximab Vedotin-Erhaltungstherapie nach Transplantation	2 (<1)	14 (3)																					
Cisplatin+Cytarabin+Dexamethason	12 (3)	7 (2)																					
Carboplatin+Etoposid+Ifosfamid	5 (1)	12 (3)																					
Carboplatin+Cytarabin+Etoposid+Methylprednisolon	6 (1)	6 (1)																					

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																								
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																																									
	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Brentuximab Vedotin+Bendamustin</td> <td>1 (<1)</td> <td>9 (2)</td> </tr> <tr> <td>Bendamustin</td> <td>3 (<1)</td> <td>2 (<1)</td> </tr> <tr> <td>Doxorubicin+Bleomycin+Vinblastin+Da- cabazin</td> <td>2 (<1)</td> <td>3 (<1)</td> </tr> <tr> <td>Carmustin+Etoposid+Cytarabin+Melphalan</td> <td>1 (<1)</td> <td>3 (<1)</td> </tr> <tr> <td>Ifosfamid+Gemcitabin+Vinorelbin</td> <td>2 (<1)</td> <td>2 (<1)</td> </tr> <tr> <td>Bestrahlung</td> <td>39 (9)</td> <td>32 (8)</td> </tr> <tr> <td>Hochdosischemotherapie mit folgender Transplantation</td> <td>29 (7)</td> <td>37 (9)</td> </tr> <tr> <td>Brentuximab Vedotin-enthaltene Hochdosischemotherapie*</td> <td>0</td> <td>6 (1)</td> </tr> <tr> <td>Immuntherapie</td> <td>8 (2)</td> <td>11 (3)</td> </tr> <tr> <td>Immuntherapie+Brentuximab Vedotin</td> <td>0</td> <td>1 (<1)</td> </tr> <tr> <td>Chemotherapie+Bestrahlung</td> <td>2 (<1)</td> <td>2 (<1)</td> </tr> <tr> <td>Chemotherapie+Bestrahlung +Brentuximab Vedotin</td> <td>0</td> <td>1 (<1)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">* Eigene Berechnung Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (5)</td> </tr> </tbody> </table>	Brentuximab Vedotin+Bendamustin	1 (<1)	9 (2)	Bendamustin	3 (<1)	2 (<1)	Doxorubicin+Bleomycin+Vinblastin+Da- cabazin	2 (<1)	3 (<1)	Carmustin+Etoposid+Cytarabin+Melphalan	1 (<1)	3 (<1)	Ifosfamid+Gemcitabin+Vinorelbin	2 (<1)	2 (<1)	Bestrahlung	39 (9)	32 (8)	Hochdosischemotherapie mit folgender Transplantation	29 (7)	37 (9)	Brentuximab Vedotin-enthaltene Hochdosischemotherapie*	0	6 (1)	Immuntherapie	8 (2)	11 (3)	Immuntherapie+Brentuximab Vedotin	0	1 (<1)	Chemotherapie+Bestrahlung	2 (<1)	2 (<1)	Chemotherapie+Bestrahlung +Brentuximab Vedotin	0	1 (<1)	* Eigene Berechnung Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (5)				
Brentuximab Vedotin+Bendamustin	1 (<1)	9 (2)																																								
Bendamustin	3 (<1)	2 (<1)																																								
Doxorubicin+Bleomycin+Vinblastin+Da- cabazin	2 (<1)	3 (<1)																																								
Carmustin+Etoposid+Cytarabin+Melphalan	1 (<1)	3 (<1)																																								
Ifosfamid+Gemcitabin+Vinorelbin	2 (<1)	2 (<1)																																								
Bestrahlung	39 (9)	32 (8)																																								
Hochdosischemotherapie mit folgender Transplantation	29 (7)	37 (9)																																								
Brentuximab Vedotin-enthaltene Hochdosischemotherapie*	0	6 (1)																																								
Immuntherapie	8 (2)	11 (3)																																								
Immuntherapie+Brentuximab Vedotin	0	1 (<1)																																								
Chemotherapie+Bestrahlung	2 (<1)	2 (<1)																																								
Chemotherapie+Bestrahlung +Brentuximab Vedotin	0	1 (<1)																																								
* Eigene Berechnung Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (5)																																										
	<p>Tabelle 9: Aufstellung der zweiten antineoplastischen Folgetherapien (nur Therapien bei ≥2 Patienten)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Therapie</th> <th>Brentuximab Vedotin +</th> <th>ABVD N=413</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Therapie	Brentuximab Vedotin +	ABVD N=413																																				
Therapie	Brentuximab Vedotin +	ABVD N=413																																								

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>AVD N=424</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten mit ≥ 2 antineoplastischen Folgetherapien</td> <td>34 (8)</td> <td>52 (13)</td> </tr> <tr> <td>Brentuximab Vedotin</td> <td>0</td> <td>9 (2)</td> </tr> <tr> <td>Brentuximab Vedotin-Erhaltungstherapie nach Transplantation</td> <td>0</td> <td>3 (<1)</td> </tr> <tr> <td>Brentuximab Vedotin+Bendamustin</td> <td>0</td> <td>4 (<1)</td> </tr> <tr> <td>Cisplatin+Cytarabin+Etoposid+Methylprednison</td> <td>2 (<1)</td> <td>1 (<1)</td> </tr> <tr> <td>Bendamustin</td> <td>1 (<1)</td> <td>1 (<1)</td> </tr> <tr> <td>Carboplatin+Etoposid+Ifosfamid</td> <td>0</td> <td>2 (<1)</td> </tr> <tr> <td>Cyclophosphamid</td> <td>0</td> <td>2 (<1)</td> </tr> <tr> <td>Gemcitabin+Bendamustin+Dexamethason</td> <td>1 (<1)</td> <td>1 (<1)</td> </tr> <tr> <td>Gemcitabin+Doxorubicin+Vinorelbin+Brentuximab Vedotin</td> <td>0</td> <td>1 (<1)</td> </tr> <tr> <td>Bestrahlung</td> <td>4 (<1)</td> <td>2 (<1)</td> </tr> <tr> <td>Hochdosischemotherapie mit folgender Transplantation</td> <td>13 (3)</td> <td>19 (5)</td> </tr> <tr> <td>Brentuximab Vedotin-enthaltene Hochdosischemotherapie*</td> <td>0</td> <td>2 (<1)</td> </tr> <tr> <td>Immuntherapie</td> <td>3 (<1)</td> <td>3 (<1)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">* Eigene Berechnung</td> </tr> </tbody> </table>		AVD N=424		Patienten mit ≥ 2 antineoplastischen Folgetherapien	34 (8)	52 (13)	Brentuximab Vedotin	0	9 (2)	Brentuximab Vedotin-Erhaltungstherapie nach Transplantation	0	3 (<1)	Brentuximab Vedotin+Bendamustin	0	4 (<1)	Cisplatin+Cytarabin+Etoposid+Methylprednison	2 (<1)	1 (<1)	Bendamustin	1 (<1)	1 (<1)	Carboplatin+Etoposid+Ifosfamid	0	2 (<1)	Cyclophosphamid	0	2 (<1)	Gemcitabin+Bendamustin+Dexamethason	1 (<1)	1 (<1)	Gemcitabin+Doxorubicin+Vinorelbin+Brentuximab Vedotin	0	1 (<1)	Bestrahlung	4 (<1)	2 (<1)	Hochdosischemotherapie mit folgender Transplantation	13 (3)	19 (5)	Brentuximab Vedotin-enthaltene Hochdosischemotherapie*	0	2 (<1)	Immuntherapie	3 (<1)	3 (<1)	* Eigene Berechnung				
	AVD N=424																																																		
Patienten mit ≥ 2 antineoplastischen Folgetherapien	34 (8)	52 (13)																																																	
Brentuximab Vedotin	0	9 (2)																																																	
Brentuximab Vedotin-Erhaltungstherapie nach Transplantation	0	3 (<1)																																																	
Brentuximab Vedotin+Bendamustin	0	4 (<1)																																																	
Cisplatin+Cytarabin+Etoposid+Methylprednison	2 (<1)	1 (<1)																																																	
Bendamustin	1 (<1)	1 (<1)																																																	
Carboplatin+Etoposid+Ifosfamid	0	2 (<1)																																																	
Cyclophosphamid	0	2 (<1)																																																	
Gemcitabin+Bendamustin+Dexamethason	1 (<1)	1 (<1)																																																	
Gemcitabin+Doxorubicin+Vinorelbin+Brentuximab Vedotin	0	1 (<1)																																																	
Bestrahlung	4 (<1)	2 (<1)																																																	
Hochdosischemotherapie mit folgender Transplantation	13 (3)	19 (5)																																																	
Brentuximab Vedotin-enthaltene Hochdosischemotherapie*	0	2 (<1)																																																	
Immuntherapie	3 (<1)	3 (<1)																																																	
* Eigene Berechnung																																																			

Stellungnehmer: Takeda GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (5)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Endpunkte Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT) inklusive Bestrahlung, Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT) exklusive Bestrahlung und Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie (TTSNT) wurden valide erhoben, sind patientenrelevant und werden in die Bewertung einbezogen.</p>	<p>Es wird auf die Ausführungen in der Nutzenbewertung des G-BA vom 17. Juni 2019 und dem Amendment zur Nutzenbewertung des G-BA vom 6. August 2019 verwiesen. Die vorliegenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
<p>Seite 55, Zeile 1-4</p>	<p>9. Ergänzende Studiendaten für die Stadium IV-Population: Patientenfluss, Expositionsdauer, Begleitmedikationen, Folgetherapien, alternative Erstlinientherapien</p> <p>G-BA-Argumentation</p> <p><i>Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten in der bewertungsrelevanten Subgruppe eine alternative Erstlinientherapie erhielten, liegen ebenso wie weitere Informationen zum Patientenfluss (frühzeitiger Therapieabbruch, Studienabbruch), zur Exposition mit der Studienmedikation (Behandlungsdauer, Zyklenanzahl) und zur Beobachtungszeit nicht vor.</i></p>	

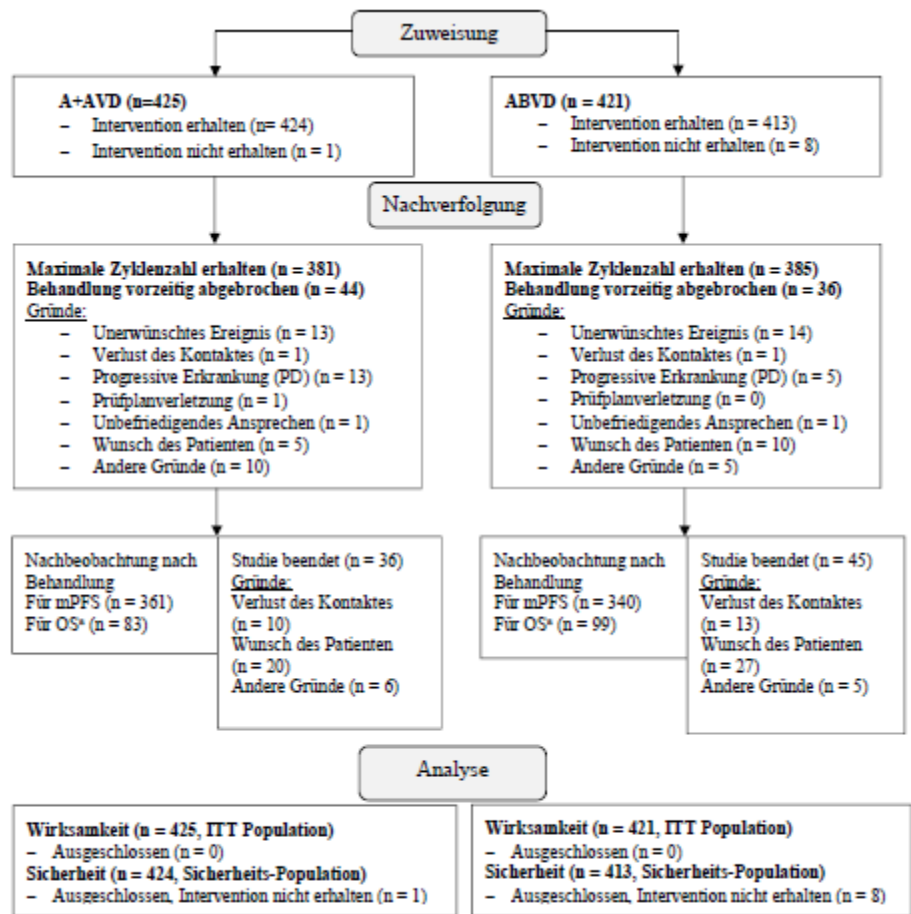
Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Disposition der Patienten der bewertungsrelevanten Studienpopulation (Stadium IV) werden in Abbildung 5 präsentiert. Die Daten zur Exposition mit der Studienmedikation (Brentuximab Vedotin in der BV+AVD-Gruppe bzw. Bleomycin in der ABVD-Gruppe) zeigt Tabelle 10. Die Angaben zu Begleitmedikationen finden sich in den Zusatzanalysen zu dieser Stellungnahme (Tabelle: ADt35.3.4.6-cmd_iv) (5). Die Daten sind vergleichbar mit den Daten in der Gesamtpopulation.</p> <p>Tabelle 10: Exposition mit der Studienmedikation und Patienten mit alternativer Erstlinientherapie</p> <table border="1" data-bbox="331 959 1285 1358"> <thead> <tr> <th></th> <th>BV + AVD N=424 (Brentuximab Vedotin)</th> <th>ABVD N=413 (Bleomycin)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Behandlungsdauer (Wochen)</td> <td>23,47</td> <td>22,69</td> </tr> <tr> <td>Gesamtzahl erhaltener Dosen, MW (SD) Median</td> <td>10,9 (2,4) 12,0</td> <td>10,9 (2,42) 12,0</td> </tr> <tr> <td>Zyklenzahl, MW (SD) Median</td> <td>5,5 (1,1) 6,0</td> <td>5,5 (1,14) 6,0</td> </tr> <tr> <td>Alternative Erstlinientherapie, n (%)</td> <td>9 (2)</td> <td>5 (1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>ABVD: Doxorubicin (Adriamycin), Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AVD:</p>		BV + AVD N=424 (Brentuximab Vedotin)	ABVD N=413 (Bleomycin)	Behandlungsdauer (Wochen)	23,47	22,69	Gesamtzahl erhaltener Dosen, MW (SD) Median	10,9 (2,4) 12,0	10,9 (2,42) 12,0	Zyklenzahl, MW (SD) Median	5,5 (1,1) 6,0	5,5 (1,14) 6,0	Alternative Erstlinientherapie, n (%)	9 (2)	5 (1)	
	BV + AVD N=424 (Brentuximab Vedotin)	ABVD N=413 (Bleomycin)															
Behandlungsdauer (Wochen)	23,47	22,69															
Gesamtzahl erhaltener Dosen, MW (SD) Median	10,9 (2,4) 12,0	10,9 (2,42) 12,0															
Zyklenzahl, MW (SD) Median	5,5 (1,1) 6,0	5,5 (1,14) 6,0															
Alternative Erstlinientherapie, n (%)	9 (2)	5 (1)															

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<table border="1"><tr><td data-bbox="331 528 1288 624">Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; BV: Brentuximab Vedotin; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (5)</td></tr></table>	Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; BV: Brentuximab Vedotin; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (5)	
Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; BV: Brentuximab Vedotin; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (5)			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	



Zusammenfasser

* nur möglich für Patienten, die den mPFS follow up beendet hatten oder niemals an der mPFS-Nachbeobachtung teilnahmen.

Abbildung 5: Disposition der Patienten der zulassungskornformen Population in der Studie ECHOLON-1

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 32, Zeile 1-2 Seite 50, unten Seite 51, Zeilen 2-3	<p>10. Ergänzende Sicherheitsanalysen (schwere UE >= Grad 3 nach SOC und PT, schwerwiegende UE >= Grad 3 nach SOC und PT, SUE periphere Neuropathien; Infektionen verursacht durch Neutropenien Grad III/IV)</p> <p>G-BA-Argumentation</p> <p><i>Unklar ist, warum in Modul 4 zum Teil von den im CSR berichteten UE von besonderem/klinischem Interesse abgewichen wurde. ...Angaben zu UE und SUE des Schweregrades ≥ 3 klassifiziert nach SOC und PT liegen für die bewertungsrelevante Subgruppe (mit Ausnahme der Angaben unter UE von besonderem Interesse) nicht vor.... Für die SMQ/SSQ periphere Neuropathien liegen keine Informationen zu SUE vor.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die entsprechenden Daten zu den unerwünschten Ereignissen für die bewertungsrelevante Studiengruppe werden in Tabelle 11, Tabelle 12, Tabelle 13 und Tabelle 14 präsentiert. Die Analysen bestätigen das im Dossier präsentierte Sicherheitsprofil von Brentuximab Vedotin plus AVD: Die höhere Effektivität von Brentuximab Vedotin plus AVD ist während der Therapie mit einer höheren Rate vorübergehender Nebenwirkungen assoziiert. Da die Therapiedauer begrenzt ist (24 Wochen) und die Behandlung mit kurativer Intention erfolgt, ist für die Bewertung jedoch primär die Zeit nach der Behandlung relevant.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																	
	<p>Tabelle 11: Unerwünschte Ereignisse des Schweregrades ≥ 3 nach SOC bei ≥ 5 Patienten pro Behandlungsgruppe</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="338 608 712 699">Studie: ECHELON-1, zulassungs-konforme Population</th> <th data-bbox="712 608 846 699">BV+AVD N=424</th> <th data-bbox="846 608 981 699">ABVD N=413</th> <th colspan="2" data-bbox="981 608 1294 699">BV+AVD vs. ABVD</th> </tr> <tr> <th data-bbox="338 699 712 746">Endpunkt (SOC)</th> <th data-bbox="712 699 846 746">n (%)</th> <th data-bbox="846 699 981 746">n (%)</th> <th data-bbox="981 699 1160 746">RR [95 %-KI]</th> <th data-bbox="1160 699 1294 746">p-Wert^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="338 746 712 818">Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis (UE) \geqGrad 3</td> <td data-bbox="712 746 846 818">352 (83)</td> <td data-bbox="846 746 981 818">278 (67)</td> <td data-bbox="981 746 1160 818">1,23 [1,14; 1,34]</td> <td data-bbox="1160 746 1294 818"><0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 818 712 890">Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</td> <td data-bbox="712 818 846 890">279 (66)</td> <td data-bbox="846 818 981 890">197 (48)</td> <td data-bbox="981 818 1160 890">1,38 [1,22; 1,56]</td> <td data-bbox="1160 818 1294 890"><0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 890 712 914"> Neutropenie (PT)</td> <td data-bbox="712 890 846 914">239 (56)</td> <td data-bbox="846 890 981 914">169 (41)</td> <td data-bbox="981 890 1160 914">1,38 [1,19; 1,59]</td> <td data-bbox="1160 890 1294 914"><0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 914 712 938"> Febrile Neutropenie (PT)</td> <td data-bbox="712 914 846 938">80 (19)</td> <td data-bbox="846 914 981 938">35 (8)</td> <td data-bbox="981 914 1160 938">2,23 [1,53; 3,23]</td> <td data-bbox="1160 914 1294 938"><0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 938 712 962"> Anämie (PT)</td> <td data-bbox="712 938 846 962">38 (9)</td> <td data-bbox="846 938 981 962">17 (4)</td> <td data-bbox="981 938 1160 962">2,18 [1,25; 3,80]</td> <td data-bbox="1160 938 1294 962">0,0047</td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 962 712 1002"> Leukopenie (PT)</td> <td data-bbox="712 962 846 1002">18 (4)</td> <td data-bbox="846 962 981 1002">12 (3)</td> <td data-bbox="981 962 1160 1002">1,46 [0,71; 3,00]</td> <td data-bbox="1160 962 1294 1002">0,2992</td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 1002 712 1058">Untersuchungen</td> <td data-bbox="712 1002 846 1058">85 (20)</td> <td data-bbox="846 1002 981 1058">52 (13)</td> <td data-bbox="981 1002 1160 1058">1,59 [1,16; 2,19]</td> <td data-bbox="1160 1002 1294 1058">0,0036</td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 1058 712 1129">Infektionen und parasitäre Erkrankungen</td> <td data-bbox="712 1058 846 1129">72 (17)</td> <td data-bbox="846 1058 981 1129">44 (11)</td> <td data-bbox="981 1058 1160 1129">1,59 [1,12; 2,26]</td> <td data-bbox="1160 1058 1294 1129">0,0081</td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 1129 712 1201">Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</td> <td data-bbox="712 1129 846 1201">64 (15)</td> <td data-bbox="846 1129 981 1201">20 (5)</td> <td data-bbox="981 1129 1160 1201">3,12 [1,92; 5,06]</td> <td data-bbox="1160 1129 1294 1201"><0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 1201 712 1273">Erkrankungen des Nervensystems</td> <td data-bbox="712 1201 846 1273">47 (11)</td> <td data-bbox="846 1201 981 1273">18 (4)</td> <td data-bbox="981 1201 1160 1273">2,54 [1,50; 4,30]</td> <td data-bbox="1160 1201 1294 1273">0,00028</td> </tr> <tr> <td data-bbox="338 1273 712 1369">Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</td> <td data-bbox="712 1273 846 1369">31 (7)</td> <td data-bbox="846 1273 981 1369">18 (4)</td> <td data-bbox="981 1273 1160 1369">1,68 [0,95; 2,95]</td> <td data-bbox="1160 1273 1294 1369">0,06903</td> </tr> </tbody> </table>	Studie: ECHELON-1, zulassungs-konforme Population	BV+AVD N=424	ABVD N=413	BV+AVD vs. ABVD		Endpunkt (SOC)	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert ^a	Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis (UE) \geq Grad 3	352 (83)	278 (67)	1,23 [1,14; 1,34]	<0,0001	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	279 (66)	197 (48)	1,38 [1,22; 1,56]	<0,0001	Neutropenie (PT)	239 (56)	169 (41)	1,38 [1,19; 1,59]	<0,0001	Febrile Neutropenie (PT)	80 (19)	35 (8)	2,23 [1,53; 3,23]	<0,0001	Anämie (PT)	38 (9)	17 (4)	2,18 [1,25; 3,80]	0,0047	Leukopenie (PT)	18 (4)	12 (3)	1,46 [0,71; 3,00]	0,2992	Untersuchungen	85 (20)	52 (13)	1,59 [1,16; 2,19]	0,0036	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	72 (17)	44 (11)	1,59 [1,12; 2,26]	0,0081	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	64 (15)	20 (5)	3,12 [1,92; 5,06]	<0,0001	Erkrankungen des Nervensystems	47 (11)	18 (4)	2,54 [1,50; 4,30]	0,00028	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	31 (7)	18 (4)	1,68 [0,95; 2,95]	0,06903	
Studie: ECHELON-1, zulassungs-konforme Population	BV+AVD N=424	ABVD N=413	BV+AVD vs. ABVD																																																																
Endpunkt (SOC)	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert ^a																																																															
Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis (UE) \geq Grad 3	352 (83)	278 (67)	1,23 [1,14; 1,34]	<0,0001																																																															
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	279 (66)	197 (48)	1,38 [1,22; 1,56]	<0,0001																																																															
Neutropenie (PT)	239 (56)	169 (41)	1,38 [1,19; 1,59]	<0,0001																																																															
Febrile Neutropenie (PT)	80 (19)	35 (8)	2,23 [1,53; 3,23]	<0,0001																																																															
Anämie (PT)	38 (9)	17 (4)	2,18 [1,25; 3,80]	0,0047																																																															
Leukopenie (PT)	18 (4)	12 (3)	1,46 [0,71; 3,00]	0,2992																																																															
Untersuchungen	85 (20)	52 (13)	1,59 [1,16; 2,19]	0,0036																																																															
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	72 (17)	44 (11)	1,59 [1,12; 2,26]	0,0081																																																															
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	64 (15)	20 (5)	3,12 [1,92; 5,06]	<0,0001																																																															
Erkrankungen des Nervensystems	47 (11)	18 (4)	2,54 [1,50; 4,30]	0,00028																																																															
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	31 (7)	18 (4)	1,68 [0,95; 2,95]	0,06903																																																															

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Pyrexie (PT)	14 (3)	10 (2)	1,36 [0,61; 3,04]	0,4456	<p>Für schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von A+AVD vor.</p> <p>Hinsichtlich schwerer UE mit CTCTAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz $\geq 1\%$ in einem Studienarm liegen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von A+AVD für folgende SOC's vor: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Untersuchungen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen des Nervensystems, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, psychiatrische Erkrankungen.</p>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	24 (6)	25 (6)	0,94 [0,54; 1,61]	0,8088		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	24 (6)	12 (3)	1,95 [0,99; 3,84]	0,04967		
Gefäßkrankungen	14 (3)	7 (2)	1,95 [0,79; 4,78]	0,1375		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	14 (3)	2 (<1)	6,82 [1,56; 29,8]	0,00294		
Psychiatrische Erkrankungen	10 (2)	2 (<1)	4,87 [1,07; 22,1]	0,02266		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	7 (2)	5 (1)	1,36 [0,44; 4,26]	0,5924		
Affektionen der Leber und Gallenblase	6 (1)	2 (<1)	2,92 [0,59; 14,4]	0,1668		
Herzerkrankungen	6 (1)	1 (<1)	5,84 [0,71; 48,3]	0,06262		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (2)	2 (<1)	2,44 [0,48; 12,5]	0,2710		
<p>^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; BV: Brentuximab Vedotin; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred term; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (5)</p>						

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																							
	<p>Tabelle 12: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE des Schweregrades ≥ 3 nach SOC bei ≥ 4 Patienten pro Behandlungsgruppe</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="349 655 712 751">Studie: ECHELON-1, zulassungskonforme Population</th> <th data-bbox="712 655 853 751">BV+AVD N=424</th> <th data-bbox="853 655 994 751">ABVD N=413</th> <th colspan="2" data-bbox="994 655 1294 751">BV+AVD vs. ABVD</th> </tr> <tr> <th data-bbox="349 751 712 794">Endpunkt (SOC)</th> <th data-bbox="712 751 853 794">n (%)</th> <th data-bbox="853 751 994 794">n (%)</th> <th data-bbox="994 751 1167 794">RR [95 %-KI]</th> <th data-bbox="1167 751 1294 794">p-Wert^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="349 794 712 837">Patienten mit ≥ 1 SUE \geq Grad 3</td> <td data-bbox="712 794 853 837">151 (36)</td> <td data-bbox="853 794 994 837">93 (23)</td> <td data-bbox="994 794 1167 837">1,58 [1,27; 1,97]</td> <td data-bbox="1167 794 1294 837"><0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="349 837 712 880">Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</td> <td data-bbox="712 837 853 880">84 (20)</td> <td data-bbox="853 837 994 880">32 (8)</td> <td data-bbox="994 837 1167 880">2,56 [1,74; 3,75]</td> <td data-bbox="1167 837 1294 880"><0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="349 880 712 924"> Neutropenie (PT)</td> <td data-bbox="712 880 853 924">14 (3)</td> <td data-bbox="853 880 994 924">2 (<1)</td> <td data-bbox="994 880 1167 924">6,82 [1,56; 29,8]</td> <td data-bbox="1167 880 1294 924">0,00294</td> </tr> <tr> <td data-bbox="349 924 712 967"> Febrile Neutropenie (PT)</td> <td data-bbox="712 924 853 967">71 (17)</td> <td data-bbox="853 924 994 967">29 (7)</td> <td data-bbox="994 924 1167 967">2,39 [1,58; 3,59]</td> <td data-bbox="1167 924 1294 967"><0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="349 967 712 1010">Infektionen und parasitäre Erkrankungen</td> <td data-bbox="712 967 853 1010">53 (13)</td> <td data-bbox="853 967 994 1010">36 (9)</td> <td data-bbox="994 967 1167 1010">1,43 [0,96; 2,14]</td> <td data-bbox="1167 967 1294 1010">0,07605</td> </tr> <tr> <td data-bbox="349 1010 712 1053">Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</td> <td data-bbox="712 1010 853 1053">26 (6)</td> <td data-bbox="853 1010 994 1053">9 (2)</td> <td data-bbox="994 1010 1167 1053">2,81 [1,34; 5,93]</td> <td data-bbox="1167 1010 1294 1053">0,00431</td> </tr> <tr> <td data-bbox="349 1053 712 1096">Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</td> <td data-bbox="712 1053 853 1096">14 (3)</td> <td data-bbox="853 1053 994 1096">15 (4)</td> <td data-bbox="994 1053 1167 1096">0,91 [0,44; 1,86]</td> <td data-bbox="1167 1053 1294 1096">0,7942</td> </tr> <tr> <td data-bbox="349 1096 712 1139">Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</td> <td data-bbox="712 1096 853 1139">10 (2)</td> <td data-bbox="853 1096 994 1139">10 (2)</td> <td data-bbox="994 1096 1167 1139">0,97 [0,41; 2,32]</td> <td data-bbox="1167 1096 1294 1139">0,9526</td> </tr> <tr> <td data-bbox="349 1139 712 1182">Pyrexie (PT)</td> <td data-bbox="712 1139 853 1182">8 (2)</td> <td data-bbox="853 1139 994 1182">7 (2)</td> <td data-bbox="994 1139 1167 1182">1,11 [0,41; 3,04]</td> <td data-bbox="1167 1139 1294 1182">0,8344</td> </tr> </tbody> </table>	Studie: ECHELON-1, zulassungskonforme Population	BV+AVD N=424	ABVD N=413	BV+AVD vs. ABVD		Endpunkt (SOC)	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert ^a	Patienten mit ≥ 1 SUE \geq Grad 3	151 (36)	93 (23)	1,58 [1,27; 1,97]	<0,0001	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	84 (20)	32 (8)	2,56 [1,74; 3,75]	<0,0001	Neutropenie (PT)	14 (3)	2 (<1)	6,82 [1,56; 29,8]	0,00294	Febrile Neutropenie (PT)	71 (17)	29 (7)	2,39 [1,58; 3,59]	<0,0001	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	53 (13)	36 (9)	1,43 [0,96; 2,14]	0,07605	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	26 (6)	9 (2)	2,81 [1,34; 5,93]	0,00431	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (3)	15 (4)	0,91 [0,44; 1,86]	0,7942	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (2)	10 (2)	0,97 [0,41; 2,32]	0,9526	Pyrexie (PT)	8 (2)	7 (2)	1,11 [0,41; 3,04]	0,8344	
Studie: ECHELON-1, zulassungskonforme Population	BV+AVD N=424	ABVD N=413	BV+AVD vs. ABVD																																																						
Endpunkt (SOC)	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert ^a																																																					
Patienten mit ≥ 1 SUE \geq Grad 3	151 (36)	93 (23)	1,58 [1,27; 1,97]	<0,0001																																																					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	84 (20)	32 (8)	2,56 [1,74; 3,75]	<0,0001																																																					
Neutropenie (PT)	14 (3)	2 (<1)	6,82 [1,56; 29,8]	0,00294																																																					
Febrile Neutropenie (PT)	71 (17)	29 (7)	2,39 [1,58; 3,59]	<0,0001																																																					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	53 (13)	36 (9)	1,43 [0,96; 2,14]	0,07605																																																					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	26 (6)	9 (2)	2,81 [1,34; 5,93]	0,00431																																																					
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (3)	15 (4)	0,91 [0,44; 1,86]	0,7942																																																					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (2)	10 (2)	0,97 [0,41; 2,32]	0,9526																																																					
Pyrexie (PT)	8 (2)	7 (2)	1,11 [0,41; 3,04]	0,8344																																																					

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <table border="1" data-bbox="349 531 1294 882"> <tr> <td>Erkrankungen des Nervensystems</td> <td>7 (2)</td> <td>5 (1)</td> <td>1,36 [0,44; 4,26]</td> <td>0,5924</td> </tr> <tr> <td>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</td> <td>10 (2)</td> <td>1 (<1)</td> <td>9,74 [1,25; 75,7]</td> <td>0,00722</td> </tr> <tr> <td>Gefäßerkrankungen</td> <td>6 (1)</td> <td>3 (<1)</td> <td>1,95 [0,49; 7,74]</td> <td>0,3344</td> </tr> <tr> <td>Untersuchungen</td> <td>5 (1)</td> <td>2 (<1)</td> <td>2,44 [0,48; 12,5]</td> <td>0,2710</td> </tr> <tr> <td>Affektionen der Leber und Gallenblase</td> <td>5 (1)</td> <td>1 (<1)</td> <td>4,87 [0,57; 41,5]</td> <td>0,1084</td> </tr> <tr> <td>Herzerkrankungen</td> <td>4 (<1)</td> <td>1 (<1)</td> <td>3,90 [0,44; 34,7]</td> <td>0,1886</td> </tr> </table> <p>^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; BV: Brentuximab Vedotin; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred term; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (5)</p>					Erkrankungen des Nervensystems	7 (2)	5 (1)	1,36 [0,44; 4,26]	0,5924	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (2)	1 (<1)	9,74 [1,25; 75,7]	0,00722	Gefäßerkrankungen	6 (1)	3 (<1)	1,95 [0,49; 7,74]	0,3344	Untersuchungen	5 (1)	2 (<1)	2,44 [0,48; 12,5]	0,2710	Affektionen der Leber und Gallenblase	5 (1)	1 (<1)	4,87 [0,57; 41,5]	0,1084	Herzerkrankungen	4 (<1)	1 (<1)	3,90 [0,44; 34,7]	0,1886	<p>Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von A+AVD.</p> <p>Bezüglich spezifischer SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm liegt für die System Organ Class (SOC) Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bzw. im Preferred Term (PT) febrile Neutropenie und in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von A+AVD vor.</p>
Erkrankungen des Nervensystems	7 (2)	5 (1)	1,36 [0,44; 4,26]	0,5924																																
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (2)	1 (<1)	9,74 [1,25; 75,7]	0,00722																																
Gefäßerkrankungen	6 (1)	3 (<1)	1,95 [0,49; 7,74]	0,3344																																
Untersuchungen	5 (1)	2 (<1)	2,44 [0,48; 12,5]	0,2710																																
Affektionen der Leber und Gallenblase	5 (1)	1 (<1)	4,87 [0,57; 41,5]	0,1084																																
Herzerkrankungen	4 (<1)	1 (<1)	3,90 [0,44; 34,7]	0,1886																																
	<p>Tabelle 13: Überblick über die SUE periphere Neuropathien</p> <table border="1" data-bbox="349 1134 1238 1385"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie: ECHELON-1, zulassungskonforme Population</th> <th>BV+AVD N=424</th> <th>ABVD N=413</th> <th colspan="2">BV+AVD vs. ABVD</th> </tr> <tr> <th>n (%)</th> <th>n (%)</th> <th>RR [95 %-KI]</th> <th>p-Wert^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten mit ≥ 1 SUE periphere Neuropathie</td> <td>5 (1)</td> <td>2 (<1)</td> <td>2,44 [0,48; 12,5]</td> <td>0,2710</td> </tr> <tr> <td>Erkrankungen des</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>					Studie: ECHELON-1, zulassungskonforme Population	BV+AVD N=424	ABVD N=413	BV+AVD vs. ABVD		n (%)	n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert ^a	Patienten mit ≥ 1 SUE periphere Neuropathie	5 (1)	2 (<1)	2,44 [0,48; 12,5]	0,2710	Erkrankungen des																
Studie: ECHELON-1, zulassungskonforme Population	BV+AVD N=424	ABVD N=413	BV+AVD vs. ABVD																																	
	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert ^a																																
Patienten mit ≥ 1 SUE periphere Neuropathie	5 (1)	2 (<1)	2,44 [0,48; 12,5]	0,2710																																
Erkrankungen des																																				

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																	
	<table border="1"> <tr> <td>Nervensystems (SOC)</td> <td>5 (1)</td> <td>1 (<1)</td> <td>4,87 [0,57; 41,5]</td> <td>0,1084</td> </tr> <tr> <td>Periphere motorische Neuropathie (PT)</td> <td>3 (<1)</td> <td>0</td> <td>n.b.</td> <td>0,0807</td> </tr> <tr> <td>Polyneuropathie (PT)</td> <td>1 (<1)</td> <td>1 (<1)</td> <td>0,97 [0,06; 15,5]</td> <td>0,9852</td> </tr> <tr> <td>Neuralgie (PT)</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> <td>n.b.</td> <td>0,3237</td> </tr> <tr> <td>Periphere sensorische Neuropathie (PT)</td> <td>1 (<1)</td> <td>0</td> <td>n.b.</td> <td>0,3237</td> </tr> <tr> <td>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)</td> <td>0</td> <td>1 (<1)</td> <td>n.b.</td> <td>0,3130</td> </tr> <tr> <td>Muskuläre Schwäche</td> <td>0</td> <td>1 (<1)</td> <td>n.b.</td> <td>0,3130</td> </tr> </table> <p>^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; BV: Brentuximab Vedotin; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; PT: Preferred term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (5)</p> <p>Tabelle 14: UE von besonderem/klinischem Interesse: Infektionen bei Patienten mit Grad 3/4 Neutropenie</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie: ECHELON-1, zulassungskon forme Population</th> <th>BV+AVD N=424</th> <th>ABVD N=413</th> <th colspan="2">BV+AVD vs. ABVD</th> </tr> <tr> <th>n (%)</th> <th>n (%)</th> <th>RR [95 %-KI]</th> <th>p-Wert^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Nervensystems (SOC)	5 (1)	1 (<1)	4,87 [0,57; 41,5]	0,1084	Periphere motorische Neuropathie (PT)	3 (<1)	0	n.b.	0,0807	Polyneuropathie (PT)	1 (<1)	1 (<1)	0,97 [0,06; 15,5]	0,9852	Neuralgie (PT)	1 (<1)	0	n.b.	0,3237	Periphere sensorische Neuropathie (PT)	1 (<1)	0	n.b.	0,3237	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)	0	1 (<1)	n.b.	0,3130	Muskuläre Schwäche	0	1 (<1)	n.b.	0,3130	Studie: ECHELON-1, zulassungskon forme Population	BV+AVD N=424	ABVD N=413	BV+AVD vs. ABVD		n (%)	n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert ^a						<p>Bezüglich der UE von besonderem Interesse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von A+AVD für die Standardised MedDRA Query (SMQ) interstitielle Lungenerkrankung. Die pulmonale Toxizität unter ABVD wird vorwiegend auf den Wirkstoff Bleomycin zurückgeführt. In der ECHELON-1 Studie wurde Bleomycin über sechs Zyklen verabreicht. Da wie bereits oben ausgeführt im aktuellen Versorgungskontext Bleomycin bei Patienten mit höherem biologischen Alter im Rahmen der ABVD-Chemotherapie nach zwei Zyklen regelhaft abgesetzt werden soll, ist auch hier unsicher, inwieweit die festgestellten Effekte auf den aktuellen Versorgungskontext für Patienten im höheren biologischen Alter übertragen werden können.</p> <p>Für die Endpunkte jegliche periphere Neuropathie (SMQ), periphere motorische Neuropathie (Standardised Search Query (SSQ)), periphere sensorische Neuropathie (SSQ), Neutropenie, febrile Neutropenie und Neutropenie des Schweregrades 3 oder 4 mit Infektion liegen jeweils statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von A+AVD vor. Bezüglich der Endpunkte Neutropenie, febrile Neutropenie und Neutropenie des Schweregrades 3 oder 4 mit Infektion ist die Interpretation der Ergebnisse mit</p>
Nervensystems (SOC)	5 (1)	1 (<1)	4,87 [0,57; 41,5]	0,1084																																															
Periphere motorische Neuropathie (PT)	3 (<1)	0	n.b.	0,0807																																															
Polyneuropathie (PT)	1 (<1)	1 (<1)	0,97 [0,06; 15,5]	0,9852																																															
Neuralgie (PT)	1 (<1)	0	n.b.	0,3237																																															
Periphere sensorische Neuropathie (PT)	1 (<1)	0	n.b.	0,3237																																															
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)	0	1 (<1)	n.b.	0,3130																																															
Muskuläre Schwäche	0	1 (<1)	n.b.	0,3130																																															
Studie: ECHELON-1, zulassungskon forme Population	BV+AVD N=424	ABVD N=413	BV+AVD vs. ABVD																																																
	n (%)	n (%)	RR [95 %-KI]	p-Wert ^a																																															

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<table border="1" data-bbox="403 529 1254 922"> <tr> <td data-bbox="403 529 582 630">Patienten mit Grad 3/4 Neutropenie</td> <td data-bbox="582 529 761 630">284 (67)</td> <td data-bbox="761 529 918 630">202 (49)</td> <td data-bbox="918 529 1097 630">1,37 [1,22; 1,54]</td> <td data-bbox="1097 529 1254 630"><0,0001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 630 582 762">Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)</td> <td data-bbox="582 630 761 762">96 (23)</td> <td data-bbox="761 630 918 762">60 (15)</td> <td data-bbox="918 630 1097 762">1,56 [1,16; 2,09]</td> <td data-bbox="1097 630 1254 762">0,0026</td> </tr> <tr> <td colspan="5" data-bbox="403 762 1254 922"> ^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; BV: Brentuximab Vedotin; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (5) </td> </tr> </table> <p data-bbox="331 989 716 1021">Vorgeschlagene Änderung:</p> <p data-bbox="331 1037 1288 1141">Im Vergleich zur höheren Rate vorübergehender Nebenwirkungen ist die höhere Effektivität (Heilung, verbessertes Überleben) höher zu gewichten.</p>	Patienten mit Grad 3/4 Neutropenie	284 (67)	202 (49)	1,37 [1,22; 1,54]	<0,0001	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	96 (23)	60 (15)	1,56 [1,16; 2,09]	0,0026	^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; BV: Brentuximab Vedotin; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (5)					<p data-bbox="1310 529 2060 893">Unsicherheiten behaftet. Laut Fachinformation von Brentuximab Vedotin wird für die Vermeidung febriler Neutropenien ab dem ersten Behandlungszyklus mit A+AVD eine Prophylaxe mit koloniestimulierenden Faktoren (G-CSF) empfohlen. Diese Empfehlung wurde im Rahmen der Studiendurchführung der ECHELON-1 Studie erst sehr spät an die Studienzentren kommuniziert, sodass nur wenige Patienten eine G-CSF Prophylaxe ab dem ersten Behandlungszyklus erhielten (13 % im A+AVD-Arm).</p> <p data-bbox="1310 1037 2060 1372">In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich überwiegend Nachteile von A+AVD im Vergleich zu ABVD. Vorteile für A+AVD liegen ausschließlich für den Endpunkt Abbruch ≥ 1 Komponente der Studienmedikation wegen UE und das SMQ interstitielle Lungenerkrankung vor. Aufgrund des nicht mehr leitlinienkonformen Einsatzes von ABVD im Kontrollarm und der nicht durchgeführten Prophylaxe mit G-CSF bei einem Großteil der Patienten ergeben sich</p>
Patienten mit Grad 3/4 Neutropenie	284 (67)	202 (49)	1,37 [1,22; 1,54]	<0,0001													
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	96 (23)	60 (15)	1,56 [1,16; 2,09]	0,0026													
^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; BV: Brentuximab Vedotin; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen Stellungnahme (5)																	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse zu den Endpunkten Abbruch ≥ 1 Komponente der Studienmedikation wegen UE, interstitielle Lungenerkrankungen und Neutropenien (Neutropenien, febrile Neutropenien, Neutropenie des Schweregrades 3 oder 4 mit Infektion).
Seite 27, Zeilen 7-8 Seite 55; Zeilen 22-27	<p>11. EORTC QLQ-C30, klinische Relevanz (Hedges' g)</p> <p>G-BA-Argumentation</p> <p>Klinische Relevanz: Informationen, wann Unterschiede zwischen Gruppen eine klinische Relevanz erreichen, liegen nicht vor. Angaben zu Hedges' g wurden im Dossier nicht präsentiert.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Klinische Relevanz: Die Hedges' g der EORTC QLQ-C30-Analysen für die Zeitpunkte EoT und 9 Monate nach EoT werden in Tabelle 15 (Symptome) und Tabelle 16 (Lebensqualität) präsentiert.</p> <p>Symptome: Klinische relevante Unterschiede von EORTC QLQ-C30-Symptomskalen wurden zu den Zeitpunkten EoT und 9 Monate nach EoT nicht beobachtet.</p> <p>Lebensqualität: Folgende Lebensqualitäts-Parameter des EORTC QLQ-C30-Fragebogens deuten zum Zeitpunkt EoT auf relevante Nachteile</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zuungunsten von Brentuximab Vedotin plus AVD hin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Funktion: Hedges' g: -0,388 [95 %-KI: -0,535; -0,242] • Rollenfunktion: Hedges' g: -0,365 [95 %-KI: -0,512; -0,219] • Soziale Funktion: Hedges' g: -0,359 [95 %-KI: -0,506; -0,211] <p>Klinisch relevante Lebensqualitätsunterschiede zum Zeitpunkt 9 Monate nach EoT wurden nicht beobachtet.</p> <p>Bei der Bewertung der Symptom- und Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30-Fragebogens während der Therapie ist nach Ansicht von Takeda zu berücksichtigen, dass es sich um eine Behandlung mit kurativer Intention und in der Onkologie ungewöhnlich hohen Heilungsraten handelt. Die bereits mit ABVD erzielten hohen Heilungsraten werden durch eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD weiter gesteigert (u.a. signifikant besseres Gesamtüberleben). Dafür sind die meisten Patienten bereit, eine höhere Nebenwirkungsrate und vorübergehende Einschränkungen der Lebensqualität in Kauf zu nehmen. Eine vergleichbare Therapiestrategie wird auch in der deutschen S3-Leitlinie empfohlen, wenn (bei jüngeren Patienten) BEACOPP_{eskaliert} trotz starker Nebenwirkungen gegenüber ABVD der Vorzug gegeben wird (1).</p> <p>Insbesondere ältere Patienten (>=60 Jahre) vertragen BEACOPP_{eskaliert} schlecht (erhöhte behandlungsassoziierte Mortalität (9)). Von der Anwendung des BEACOPP_{eskaliert}-Schemas in dieser Population rät die</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>S3-Leitlinie deshalb ausdrücklich ab, während Brentuximab Vedotin plus AVD, wie die Ergebnisse der Studie ECHELON-1 zeigen (siehe Modul 4), auch für Patienten in höherem Lebensalter eine Option darstellt (1, 10).</p> <p>Zum Zeitpunkt 9 Monate nach EoT wurden weder für EORTC QLQ-C30-Symptomskalen noch für EORTC QLQ-C30-Lebensqualitätsskalen zwischen Brentuximab Vedotin plus AVD und ABVD klinisch relevante Unterschiede beobachtet. Diese Ergebnisse zeigen, dass sich Symptome und Lebensqualität unter der Therapie mit Brentuximab Vedotin plus AVD nur vorübergehend verschlechtern und keine anhaltenden Beeinträchtigungen zu erwarten sind. Nach Beendigung der Behandlung ging zudem als Konsequenz der erfolgreichen Behandlung des Hodgkin-Lymphoms (Heilung) bei den Patienten beider Gruppen die Symptomatik deutlich zurück und die Lebensqualität besserte sich erheblich (siehe Modul 4).</p> <p>Tabelle 15: Beurteilung der klinischen Relevanz (Hedges' g) der Veränderungen der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30</p> <table border="1" data-bbox="331 1145 1294 1391"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 1145 600 1289">Symptome: EORTC QLQ-C30, Veränderung zum Ausgangswert</th> <th data-bbox="600 1145 788 1289">Brentuximab Vedotin plus AVD</th> <th data-bbox="788 1145 976 1289">Kontrolle (ABVD)</th> <th data-bbox="976 1145 1294 1289">Brentuximab Vedotin plus AVD vs. ABVD Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 1289 600 1327"></td> <td data-bbox="600 1289 788 1327">N=425**</td> <td data-bbox="788 1289 976 1327">N=421**</td> <td data-bbox="976 1289 1294 1327"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1327 600 1391">Appetitverlust* EoT</td> <td data-bbox="600 1327 788 1391">-14,98</td> <td data-bbox="788 1327 976 1391">-15,24</td> <td data-bbox="976 1327 1294 1391">LSMD: 1,467 [-1,324; 4,258]</td> </tr> </tbody> </table>	Symptome: EORTC QLQ-C30, Veränderung zum Ausgangswert	Brentuximab Vedotin plus AVD	Kontrolle (ABVD)	Brentuximab Vedotin plus AVD vs. ABVD Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]		N=425**	N=421**		Appetitverlust* EoT	-14,98	-15,24	LSMD: 1,467 [-1,324; 4,258]	
Symptome: EORTC QLQ-C30, Veränderung zum Ausgangswert	Brentuximab Vedotin plus AVD	Kontrolle (ABVD)	Brentuximab Vedotin plus AVD vs. ABVD Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]											
	N=425**	N=421**												
Appetitverlust* EoT	-14,98	-15,24	LSMD: 1,467 [-1,324; 4,258]											

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	[95 %-KI] Hedges' g 9 Monate nach EoT	[-18,03; -11,92] -18,31 [-21,72; -14,89]	[-18,65; -11,83] -17,76 [-21,34; -14,18]	p=0,303 0,077 [-0,069; 0,222] LSMD: -0,544 [-2,974; 1,886] p=0,660 -0,036 [-0,199; 0;126]	
	Obstipation* EoT [95 %-KI] Hedges' g 9 Monate nach EoT [95 %-KI] Hedges' g	-4,30 [-7,19; -1,41] -7,05 [-9,90; -4,21]	-4,80 [-7,48; -2,13] -7,38 [-10,33; -4,44]	LSMD: 0,156 [-2,583; 2,895] p=0,911 0,008 [-0,137; 0,154] LSMD: -1,072 [-3,392; 1,249] p=0,365 -0,075 [-0,238; 0,087]	
	Diarrhö* EoT [95 %-KI] Hedges's g 9 Monate nach EoT [95 %-KI] Hedges' g	-2,85 [-5,09; -0,60] -3,54 [-5,90; -1,18]	0,00 [-2,15; 2,15] -0,12 [-2,39; 2,15]	LSMD: -2,088 [-4,259; 0,082] p=0,059 -0,140 [-0,287; 0,006] LSMD: -2,984 [-5,228; -0,740] p=0,009 -0,217 [-0,380; -0,053]	
	Dyspnoe* EoT [95 %-KI] Hedges' g 9 Monate nach EoT [95 %-KI] Hedges' g	-5,83 [-8,96; -2,70] -10,66 [-13,83; -7,48]	-4,54 [-7,72; -1,36] -10,07 [-13,40; -6,74]	LSMD: -2,285 [-5,426; 0,857] p=0,154 -0,106 [-0,251; 0,040] LSMD: -2,340 [-5,074; 0,393] p=0,093 -0,139 [-0,302; 0,024]	
	Fatigue* EoT [95 %-KI]	-8,12 [-11,28; -4,96]	-14,42 [-17,26; -11,58]	LSMD: 6,183 [2,994; 9,371] p<0,001	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hedges' g 9 Monate nach EoT [95 %-KI] Hedges' g	-20,00 [-23,35; -16,65]	-19,17 [-22,50; -15,83]	0,282 [0,136; 0,428] LSMD: -0,684 [-3,837; 2,468] p=0,670 -0,035 [-0,197; 0,127]
	Finanzielle Schwierigkeiten* EoT [95 %-KI] Hedges' s g 9 Monate nach EoT [95 %-KI] Hedges' g	0,09 [-3,11; 3,29] -10,65 [-14,40; -6,91]	-3,63 [-6,49; -0,77] -5,34 [-8,70; -1,99]	LSMD: 5,474 [1,870; 9,079] p=0,003 0,222 [0,075; 0,369] LSMD: 2,080 [-5,933; 1,744] p=0,290 -0,088 [-0,251; 0,075]
	Schlaflosigkeit* EoT [95 %-KI] Hedges' g 9 Monate nach EoT [95 %-KI] Hedges' g	-12,93 [-16,69; -9,18] -19,05 [-22,81; -15,28]	-18,19 [-21,92; -14,46] -17,99 [-21,98; -14,00]	LSMD: 4,202 [0,547; 7,857] p=0,024 0,167 [0,022; 0,313] LSMD: -1,833 [-5,423; 1,757] p=0,317 -0,083 [-0,245; 0,080]
	Übelkeit und Erbrechen* EoT [95 %-KI] Hedges' g 9 Monate nach EoT [95 %-KI] Hedges' g	-1,64 [-3,46; 0,19] -4,07 [-5,78; -2,36]	-4,11 [-5,91; -2,31] -4,67 [-6,74; -2,60]	LSMD: 1,720 [0,101; 3,339] p=0,037 0,155 [0,009; 0,300] LSMD: -0,428 [-2,074; 1,218] p=0,610 -0,042 [-0,204; 0,120]
	Schmerz* EoT [95 %-KI]	-8,56 [-11,61; -5,51]	-12,28 [-15,24; -9,33]	LSMD: 5,021 [2,053; 7,989] p<0,001

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <table border="1" data-bbox="318 523 1294 643"> <tr> <td>Hedges' g</td> <td></td> <td></td> <td>0,246 [0,100; 0,392]</td> </tr> <tr> <td>9 Monate nach EoT</td> <td>-14,86</td> <td>-13,03</td> <td>LSMD: 0,768 [-3,799; 2,264]</td> </tr> <tr> <td>[95 %-KI]</td> <td>[-18,19; -11,52]</td> <td>[-16,37; -9,70]</td> <td>p=0,619</td> </tr> <tr> <td>Hedges' g</td> <td></td> <td></td> <td>-0,041 [-0,203; 0,121]</td> </tr> </table> <p>* Symptomskalen: Niedrigere Werte bedeuten eine geringere Symptomausprägung</p> <p>** Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30-Fragebögen werden in Modul 4, Tabelle 4-62 auf Seite 154 dargestellt. Für den Zeitpunkt EoT ergaben sich Rücklaufquoten von 86,4 % (Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe) bzw. 87,1 % (ABVD-Gruppe). Für den Zeitpunkt 9 Monate nach EoT betragen die Rücklaufquoten von 70,4 % (Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe) bzw. 71,5 % (ABVD-Gruppe).</p> <p>AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EoT: Visite zum Behandlungsende; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lebensqualitätsfragebogen C30; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Mittlere Differenz der kleinsten Quadrate; vs.: versus</p>				Hedges' g			0,246 [0,100; 0,392]	9 Monate nach EoT	-14,86	-13,03	LSMD: 0,768 [-3,799; 2,264]	[95 %-KI]	[-18,19; -11,52]	[-16,37; -9,70]	p=0,619	Hedges' g			-0,041 [-0,203; 0,121]													
Hedges' g			0,246 [0,100; 0,392]																														
9 Monate nach EoT	-14,86	-13,03	LSMD: 0,768 [-3,799; 2,264]																														
[95 %-KI]	[-18,19; -11,52]	[-16,37; -9,70]	p=0,619																														
Hedges' g			-0,041 [-0,203; 0,121]																														
	<p>Tabelle 16: Beurteilung der klinischen Relevanz (Hedges' g) der Veränderungen der Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30</p>																																
	<table border="1" data-bbox="318 1026 1294 1378"> <thead> <tr> <th>Lebensqualität: EORTC QLQ-C30, Veränderung zum Ausgangswert</th> <th>Brentuximab Vedotin plus AVD</th> <th>Kontrolle (ABVD)</th> <th>Brentuximab Vedotin plus AVD vs. ABVD Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>N=425**</td> <td>N=421**</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Allgemeiner Gesundheitsstatus/QoL*</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>EoT</td> <td>5,92</td> <td>10,40</td> <td>LSMD: -4,430 [-7,006; -1,854]</td> </tr> <tr> <td>[95 %-KI]</td> <td>[3,44; 8,41]</td> <td>[7,94; 12,86]</td> <td>p<0,001</td> </tr> <tr> <td>Hedges's g</td> <td></td> <td></td> <td>-0,251 [-0,397; -0,105]</td> </tr> <tr> <td>9 Monate nach EoT</td> <td>16,24</td> <td>14,62</td> <td>LSMD: 1,750 [-0,903; 4,402]</td> </tr> </tbody> </table>				Lebensqualität: EORTC QLQ-C30, Veränderung zum Ausgangswert	Brentuximab Vedotin plus AVD	Kontrolle (ABVD)	Brentuximab Vedotin plus AVD vs. ABVD Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]		N=425**	N=421**		Allgemeiner Gesundheitsstatus/QoL*				EoT	5,92	10,40	LSMD: -4,430 [-7,006; -1,854]	[95 %-KI]	[3,44; 8,41]	[7,94; 12,86]	p<0,001	Hedges's g			-0,251 [-0,397; -0,105]	9 Monate nach EoT	16,24	14,62	LSMD: 1,750 [-0,903; 4,402]	
Lebensqualität: EORTC QLQ-C30, Veränderung zum Ausgangswert	Brentuximab Vedotin plus AVD	Kontrolle (ABVD)	Brentuximab Vedotin plus AVD vs. ABVD Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]																														
	N=425**	N=421**																															
Allgemeiner Gesundheitsstatus/QoL*																																	
EoT	5,92	10,40	LSMD: -4,430 [-7,006; -1,854]																														
[95 %-KI]	[3,44; 8,41]	[7,94; 12,86]	p<0,001																														
Hedges's g			-0,251 [-0,397; -0,105]																														
9 Monate nach EoT	16,24	14,62	LSMD: 1,750 [-0,903; 4,402]																														

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	[95 %-KI] Hedges' g	[13,61; 18,87]	[11,94; 17,30]	p=0,196 0,107 [-0,055; 0,270]	
	Kognitive Funktion* EoT [95 %-KI] Hedges' s g 9 Monate nach EoT [95 %-KI] Hedges' g	-1,51 [-3,68; 0,66] 2,91 [0,65; 5,17]	-1,02 [-3,16; 1,12] -0,40 [-2,84; 2,03]	LSMD: -0,912 [-3,477; 1,653] p=0,485 -0,052 [-0,198; 0,094] LSMD: 3,059 [0,391; 5,726] p=0,025 0,187 [0,024; 0,350]	
	Emotionale Funktion* EoT [95 %-KI] Hedges' s g 9 Monate nach EoT [95 %-KI] Hedges' g	7,32 [5,05; 9,59] 13,00 [10,29; 15,71]	7,61 [5,59; 9,64] 8,36 [5,89; 10,83]	LSMD: -1,442 [-3,945; 1,061] p=0,259 -0,084 [-0,230; 0,062] LSMD: 2,311 [-0,523; 5,145] p=0,110 0,133 [-0,030; 0,296]	
	Körperliche Funktion* EoT [95 %-KI] Hedges' g 9 Monate nach EoT [95 %-KI] Hedges' g	-1,72 [-4,05; 0,60] 7,45 [5,15; 9,76]	5,44 [3,31; 7,56] 9,08 [6,82; 11,35]	LSMD: -6,585 [-9,050; -4,119] p<0,001 -0,388 [-0,535; -0,242] LSMD: -0,992 [-3,134; 1,149] p=0,363 -0,075 [-0,237; 0,087]	
	Rollenfunktion* EoT [95 %-KI] Hedges' g 9 Monate nach EoT [95 %-KI]	1,96 [-1,60; 5,52] 16,16 [12,44; 19,88]	10,34 [7,00; 13,68] 14,71 [10,98; 18,43]	LSMD: -9,090 [-12,712; -5,469] p<0,001 -0,365 [-0,512; -0,219] LSMD: 0,479 [-2,733; 3,690] p=0,770	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<table border="1" data-bbox="331 523 1281 766"> <tr> <td>Hedges' g</td> <td></td> <td></td> <td>0,024 [-0,138; 0,186]</td> </tr> <tr> <td>Soziale Funktion*</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>EoT [95 %-KI]</td> <td>-0,37 [-3,49; 2,75]</td> <td>6,89 [3,86; 9,92]</td> <td>LSMD: -8,495 [-11,955; -5,034] p<0,001 -0,359 [-0,506; -0,211]</td> </tr> <tr> <td>Hedges' g</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>9 Monate nach EoT [95 %-KI]</td> <td>11,76 [8,64; 14,87]</td> <td>10,80 [7,33; 14,27]</td> <td>LSMD: 0,100 [-3,156; 3,355] p=0,952 0,005 [-0,158; 0,168]</td> </tr> <tr> <td>Hedges' g</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p data-bbox="344 774 1281 1021"> * Gesundheitsstatus/Funktionsskalen: Höhere Werte bedeuten einen besseren Status/bessere Funktion ** Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30-Fragebögen werden in Modul 4, Tabelle 4-62 auf Seite 154 dargestellt. Für den Zeitpunkt EoT ergaben sich Rücklaufquoten von 86,4 % (Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe) bzw. 87,1 % (ABVD-Gruppe). Für den Zeitpunkt 9 Monate nach EoT betragen die Rücklaufquoten von 70,4 % (Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe) bzw. 71,5 % (ABVD-Gruppe). AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EoT: Visite zum Behandlungsende; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lebensqualitätsfragebogen C30; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Mittlere Differenz der kleinsten Quadrate; QoL: Lebensqualität; vs.: versus </p> <p data-bbox="331 1085 1281 1372"> Vorgeschlagene Änderung: Der Zeitpunkt 9 Monate nach EoT stellt für die Bewertung der Lebensqualität und Symptomatik den patientenrelevanten Zeitpunkt dar. Die beobachteten Effekte nach EoT weisen keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen mehr auf. Vorübergehende Beeinträchtigungen der Lebensqualität während der Therapie und zum Zeitpunkt EoT sind aufgrund der höheren Heilungsrate mit Brentuximab Vedotin plus AVD nicht relevant. </p>	Hedges' g			0,024 [-0,138; 0,186]	Soziale Funktion*				EoT [95 %-KI]	-0,37 [-3,49; 2,75]	6,89 [3,86; 9,92]	LSMD: -8,495 [-11,955; -5,034] p<0,001 -0,359 [-0,506; -0,211]	Hedges' g				9 Monate nach EoT [95 %-KI]	11,76 [8,64; 14,87]	10,80 [7,33; 14,27]	LSMD: 0,100 [-3,156; 3,355] p=0,952 0,005 [-0,158; 0,168]	Hedges' g				<p data-bbox="1308 1109 2069 1372"> Für die Erfassung der Symptomatik wurden in der ECHELON-1 Studie die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens verwendet. Es werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen seiner Stellungnahme eingereichten Auswertungen zum EORTC QLQ-C30 herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß prä-Spezifikation im Studienprotokoll anhand der </p>
Hedges' g			0,024 [-0,138; 0,186]																							
Soziale Funktion*																										
EoT [95 %-KI]	-0,37 [-3,49; 2,75]	6,89 [3,86; 9,92]	LSMD: -8,495 [-11,955; -5,034] p<0,001 -0,359 [-0,506; -0,211]																							
Hedges' g																										
9 Monate nach EoT [95 %-KI]	11,76 [8,64; 14,87]	10,80 [7,33; 14,27]	LSMD: 0,100 [-3,156; 3,355] p=0,952 0,005 [-0,158; 0,168]																							
Hedges' g																										

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Mittelwertdifferenz. Im Vergleich zu Mittelwertdifferenzen weisen Responderanalysen auf Basis einer MID für die klinische Bewertung von Effekten Vorteile auf. Für den EORTC QLQ-C30 liegt eine validierte MID vor, welche bereits in früheren Nutzenbewertungen herangezogen worden ist. Aus Sicht des G-BA wäre daher eine zusätzliche Auswertung anhand von Responderanalysen wünschenswert gewesen.</p> <p>Zum Zeitpunkt der EoT Visite zeigen sich in der Skala Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen sowie im Item Schlaflosigkeit statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von A+AVD. Es lässt sich jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass die Effekte jeweils klinisch relevant sind (Konfidenzintervall des Hedges' g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches). Zum Zeitpunkt 9 Monate nach EoT zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von A+AVD in dem Item Diarrhö, für welchen jedoch gleichermaßen nicht mit hinreichender Sicherheit ein klinisch relevanter Effekt abgeleitet werden kann.</p> <p>Für die Erhebung der gesundheitsbezogenen</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Lebensqualität wurden die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens verwendet. Es werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen seiner Stellungnahme eingereichten Auswertungen zum EORTC QLQ-C30 herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß prä-Spezifikation im Studienprotokoll anhand der Mittelwertdifferenz. Wie oben beschrieben wären aus Sicht des G-BA zusätzliche Auswertungen anhand von Responderanalysen wünschenswert gewesen.</p> <p>Zum Zeitpunkt der EoT Visite zeigen sich in der Skala physische Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von A+AVD. Da das Konfidenzintervall des Hedges' g für alle drei Skalen vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches liegt, werden die Effekte als klinisch relevant gewertet. Für die globale Skala allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von A+AVD zum Zeitpunkt der EoT-Visite. Aufgrund der Lage des Konfidenzintervalls des Hedges' g lässt sich allerdings ein klinisch relevanter Effekt nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten.</p> <p>Zum Zeitpunkt 9 Monate nach EoT sind für die fünf</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Skalen allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität, physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und soziale Funktion keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vorhanden. Für die Skala kognitive Funktion liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von A+AVD zum Zeitpunkt 9 Monate nach EoT vor. Dieser Effekt kann basierend auf dem Konfidenzintervall des Hedges' g nicht mit hinreichender Sicherheit als klinisch relevant interpretiert werden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der bereits intensiven und für die Patienten belastenden Polychemotherapie ABVD im Kontrollarm sowie des vorliegenden kurativen Therapieansatzes, erachtet der G-BA sowohl die Lebensqualität der Patienten unter der Behandlung als auch nach Ende der Behandlung als relevant. Zudem wurde im Rahmen der mündlichen Anhörung seitens der medizinischen Fachgesellschaften betont, dass aufgrund der bereits erzielten hohen Heilungsraten unter Einsatz von BEACOPP_{eskaliert} bzw. ABVD, insbesondere die Reduzierung von Akut- und Langzeitschäden und die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten sowohl während als auch nach Ende der Behandlung im</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Vordergrund steht.</p> <p>In der Gesamtschau zeigen sich somit unter der Behandlung mit A+AVD im Vergleich zu ABVD nachteilige Effekte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Bezogen auf den Zeitraum nach Beendigung der Behandlung mit A+AVD und ABVD sind keine als klinisch relevant interpretierbaren Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gegeben.</p>
<p>Seite 33, Zeile 2 und Fußnote 4 in Tabelle 11</p>	<p>12. Verzerrungspotential auf Studienebene</p> <p>G-BA-Argumentation:</p> <p><i>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt.</i></p> <p><i>Stadium IV war kein Stratifizierungsmerkmal bei der Randomisierung: Eine Ungleichverteilung von nicht gemessenen bzw. unbekanntem Confoundern zwischen den Behandlungsgruppen bei Betrachtung der Subgruppe Stadium IV kann nicht ausgeschlossen werden. Relevante Unterschiede in den vorliegenden Baseline-Charakteristika und Baseline-Werten der patientenberichteten Endpunkte wurden zwischen den Gruppen nicht identifiziert.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgte</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>randomisiert und verdeckt. Allein aufgrund der fehlenden Verblindung auf ein hohes Verzerrungspotential zu schließen, ist nach Ansicht von Takeda nicht sachgerecht. In einer kürzlich durchgeführten Nutzenbewertung (Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)) wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene trotz eines unverblindeten Designs und deutlich geringerer Patientenzahlen als in der vorliegenden Bewertung als niedrig eingestuft (11).</p> <p>Auch die Selektion der Patienten mit Stadium IV erhöht das Verzerrungspotential nicht. Der Zweck der Randomisierung ist es, für eine Gleichverteilung der Patientenmerkmale wie z.B. Stadium IV in den Behandlungsgruppen zu sorgen. Da die Stadium IV-Patienten auf beide Studienarme gleichmäßig verteilt wurden, ist davon auszugehen, dass auch unbekanntes Confounder durch die Randomisierung gleichverteilt worden sind. Die vorgelegte Auswertung erfolgte unter Beibehaltung der Randomisierung, so dass die in der Bewertung für möglich gehaltene Verzerrung ausgeschlossen werden kann. Der G-BA erkennt in seiner Bewertung selbst an, dass die Selektion der Stadium IV-Patienten zu keinen relevanten Unterschieden bei den Ausgangscharakteristika geführt hat.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 32, Zeilen 8-10	<p style="text-align: center;">13. Relevanz des Datenschnitts für periphere Neuropathien am 18. April 2018</p> <p>G-BA-Argumentation</p> <p><i>Hinsichtlich der Auswertungen zur Rückbildung der peripheren Neuropathien wurde die Analyse des Datenschnittes vom 20.04.2017 in der Nutzenbewertung berücksichtigt und der ungeplante Datenschnitt vom 16.04.2018 nicht herangezogen.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der Datenschnitt vom 16.04.2018 erfolgte, um die Rückbildung peripherer Neuropathien über den Zeitpunkt der primären Analyse (20.04.2017) hinaus zu erfassen. Die präsentierten Analysen sind valide und zeigen die anhaltende Rückbildung peripherer Neuropathien über das Studienende hinaus. Eine Nicht-Berücksichtigung dieser Analysen kann zu einer Überschätzung des Risikos für periphere Neuropathien mit Brentuximab Vedotin plus AVD im Anschluss an die Behandlung führen.</p> <p>In einer kurativen Situation wie beim Hodgkin-Lymphom im Stadium IV ist für den Patienten in erster Linie die Lebensqualität/Symptomatik nach Therapieende (d.h. in der Regel nach der vollständigen Heilung des Hodgkin-Lymphoms) von Bedeutung. Ob und inwieweit eine behandlungsassoziierte Neuropathie auch nach Behandlungs- und Nachbeobachtungsperiode weiter zu Beeinträchtigungen führt, ist</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>deshalb sehr wichtig. Diese Einschätzung lässt sich jedoch nur auf der Basis von weiteren, späteren Datenschnitten vornehmen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Datenschnitt vom 16.04.2018 liefert wichtige Informationen zur Langzeit-Rückbildung peripherer Neuropathien nach Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD bzw. ABVD und wird deshalb in die Bewertung einbezogen.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer adressiert in seinen Stellungnahmen einen post hoc definierten Datenschnitt vom 18. April 2018, der zur Beurteilung der Rückbildung peripherer Neuropathien durchgeführt wurde. Da es sich hierbei nicht um einen prä-spezifizierten Datenschnitt handelt, welcher kein Bestandteil des Zulassungsverfahrens war und zudem nur selektive Informationen zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen enthält, wird dieser für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.</p>
Seite 31, untere 4 Zeilen	<p>14. UE-Erfassungszeitraum</p> <p>G-BA-Argumentation</p> <p><i>Es geht aus den Ausführungen in den Studienunterlagen nicht eindeutig hervor, ob die UE bis 30 Tage nach Beendigung der randomisierten Behandlung oder gegebenenfalls bis 30 Tage nach Beendigung der alternativen Erstlinientherapie erfasst wurden.</i></p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Im Falle der Umstellung auf eine alternative Erstlinientherapie wurde die Erfassung von unerwünschten Ereignissen unverändert fortgesetzt. Die Sicherheitsanalysen schließen deshalb UE bis 30 Tage nach Beendigung der randomisierten Behandlung und/oder 30 Tage nach Beendigung der alternativen Erstlinientherapie ein</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
<p>Seite 7 Zeilen 14-19 (IQWiG-Bericht – Nr. 778)</p> <p>Seite 7 Zeilen 26 –</p>	<p>15. Jahrestherapiekosten</p> <p><i>IQWiG-Argumentation</i></p> <p><i>Der pU hat die Arzneimittelkosten von Brentuximab Vedotin in Kombination mit AVD pro Jahr als Summe ausgewiesen (93 083,33 €). Unter Berücksichtigung der höheren Kosten pro Packung für Doxorubicin und dem wirtschaftlichsten Präparat für Dacarbazin ergeben sich insgesamt für Brentuximab Vedotin in Kombination mit AVD höhere Arzneimittelkosten als vom pU angesetzt.</i></p> <p><i>Der pU setzt die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe insgesamt zu hoch an. Für Brentuximab Vedotin liegt</i></p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
29 (IQWiG-Bericht – Nr. 778)	<p><i>der Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern bei 71 € statt 81 € je Einheit.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Es ergeben sich insgesamt niedrigere Arzneimittelkosten für Brentuximab Vedotin in Kombination mit AVD (Stand Lauer-Taxe: 01.07.2019) unter Berücksichtigung der höheren Kosten pro Packung für Doxorubicin (Berücksichtigung des Festbetrags), der niedrigeren Kosten für Brentuximab Vedotin (Preissenkung zum Mai 2019), der höheren Kosten für Vinblastin (Preiserhöhung zum Februar 2019) und der niedrigeren Kosten des wirtschaftlichsten Präparats für Dacarbazin als im Dossier angegeben. Die Arzneimittelkosten von Brentuximab Vedotin in Kombination mit AVD pro Jahr als Summe ergeben 91.357,94 €</p> <p>Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <table border="1" data-bbox="347 1098 1223 1390"> <thead> <tr> <th data-bbox="347 1098 600 1390">Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</th> <th data-bbox="600 1098 938 1390">Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse</th> <th data-bbox="938 1098 1223 1390">Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro				
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro						

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
	<table border="1" data-bbox="349 528 1223 836"> <tr> <td data-bbox="349 528 602 751"></td> <td data-bbox="602 528 940 751">415,56 € Dacarbazin [200 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- /Infusionslösung] (PZN 4613627)</td> <td data-bbox="940 528 1223 751"></td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="349 751 1223 836">AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer;</td> </tr> </table> <p data-bbox="331 906 1290 1038">Es ergeben sich niedrigere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen unter Berücksichtigung der niedrigeren Kosten des Zuschlags für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (71€).</p> <p data-bbox="331 1091 1205 1155">Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit</p> <table border="1" data-bbox="336 1171 1084 1367"> <thead> <tr> <th data-bbox="336 1171 719 1294">Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</th> <th data-bbox="719 1171 1084 1294">Kosten pro Leistung in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="336 1294 719 1367">Herstellung einer parenteralen Lösung mit</td> <td data-bbox="719 1294 1084 1367">71,00 €</td> </tr> </tbody> </table>		415,56 € Dacarbazin [200 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- /Infusionslösung] (PZN 4613627)		AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer;			Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro	Herstellung einer parenteralen Lösung mit	71,00 €	
	415,56 € Dacarbazin [200 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- /Infusionslösung] (PZN 4613627)											
AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer;												
Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro											
Herstellung einer parenteralen Lösung mit	71,00 €											

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	monoklonalen Antikörpern (je Zyklus)		
	Verabreichung durch einen Arzt mindestens 60 Minuten und Überwachung während und nach der Infusion (je Zyklus)	16,99 €	
	Komplettes Blutbild (je Zyklus)	1,10 €	
	Überwachung der Leberfunktion zu Beginn der Behandlung (ALT) (je Zyklus)	0,25 €	
	Überwachung der Leberfunktion zu Beginn jeder Behandlung (AST) (je Zyklus)	0,25 €	
	Prophylaktische Gabe von Granulozyten-Kolonie- stimulierenden Faktoren (G-CSF) (je Zyklus)	2.888,04 €	
	ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-		

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="338 528 1084 571" style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Aminotransferase</div> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Jahrestherapiekosten von Brentuximab Vedotin in Kombination mit AVD pro Patientin bzw. Patient ergeben als Summe 112.317,26 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten, die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und die Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten von Brentuximab Vedotin in Kombination mit AVD pro Jahr als Summe ergeben 91.357,94 €.</p>	<p>Die Jahrestherapiekosten für die Kombinationstherapie A+AVD betragen 91.443,52 € sowie 7.212,24 € für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Stand Lauer-Taxe 15. August 2019).</p> <p>Für Brentuximab Vedotin fallen 852 € und für Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin jeweils 972 € für die parenterale Zubereitung pro Patient pro Jahr an.</p>

Literaturverzeichnis

1. AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten; Langversion 2.0, Juni 2018 AWMF Registernummer: 018/029 2018. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hodgkin/Version_2/LL_Hodgkin_Lymphom_Langversion_2.0.pdf (Zugriff am 13.07.2018).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) 2018a [cited 2018 28.12.]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf, letzter Zugriff: 28.12.2018.
3. Millennium Pharmaceuticals Inc. Statistical Analysis Plan - Clinical Study Protocol C25003 - Brentuximab vedotin - A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of A+AVD Versus ABVD as Frontline Therapy in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. 2015 March 10. Report No.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Empagliflozin 2016. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_TrG.pdf, letzter Zugriff 21.06.2019.
5. Takeda Pharma. Zusatzanalysen, Stellungnahme BV, FLHL. 2019.
6. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007;25(5):579-86.
7. LaCasce AS. Treating Hodgkin lymphoma in the new millennium: Relapsed and refractory disease. Hematological Oncology. 2019;37(S1):87-91.
8. Böll B, Goergen H, Arndt N, Meissner J, Krause SW, Schnell R, et al. Relapsed Hodgkin Lymphoma in Older Patients: A Comprehensive Analysis From the German Hodgkin Study Group. Journal of Clinical Oncology. 2013;31(35):4431-7.
9. Wongso D, Fuchs M, Plutschow A, Klimm B, Sasse S, Hertenstein B, et al. Treatment-related mortality in patients with advanced-stage hodgkin lymphoma: an analysis of the german hodgkin study group. J Clin Oncol. 2013;31(22):2819-24.
10. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2018;378:331-44.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IGWiG). Alectinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neues Anwendungsgebiet); IQWiG-Berichte – Nr. 612 2019. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2247/2018-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Alectinib-D-326.pdf, letzter Zugriff 28.06.2019.

5.2 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	05.07.2019
Stellungnahme zu	Brentuximab Vedotin / Adcetris (Vorgangsnummer 2019-03-15-D-449) Dossierbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin, 17.06.2019
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 17, Tabelle 5	<p>Nach Ansicht des G-BA ist die Patientenrelevanz einer kompletten Remission nur bei einem gleichzeitigen Rückgang von krankheitsbedingten Symptomen gegeben. Demzufolge ist dieser Endpunkt nur für symptomatische Patienten zu Therapiebeginn patientenrelevant. Für asymptomatische Patienten zu Therapiebeginn beruht die Erhebung des Endpunktes ausschließlich auf bildgebenden Verfahren und ist daher, laut G-BA, nicht patientenrelevant [1].</p> <p>Gemäß der allgemein anerkannten Ansprechkriterien für maligne Lymphome ist eine komplette Remission durch einen vollständigen Rückgang aller klinischen Hinweise auf die Krankheit angezeigt und ist Voraussetzung für einen kurativen Therapieerfolg [2]. Aus Sicht von BMS ist ein Zustand der Krankheitsfreiheit für jeden Patienten von essentieller Bedeutung, unabhängig von Symptomen vor Therapiebeginn. Der Endpunkt komplette Remission ist demnach für die Gesamtpopulation als patientenrelevant einzustufen.</p> <p>Darauf aufbauend ist der Endpunkt <i>krankheitsfreies Überleben</i> bei einem kurativen Therapieansatz ein wesentlicher Faktor um die Effektivität der Behandlung beurteilen zu können. Auch dieser Endpunkt sollte aus Sicht von BMS als patientenrelevant</p>	<p>Es wird auf die Ausführungen in der Nutzenbewertung des G-BA vom 17. Juni 2019 verwiesen. Die vorliegenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p> <p>Ausgehend von dem hier vorliegenden kurativen Therapieansatz stellen Rezidive patientenrelevante Ereignisse dar.</p> <p>Mit seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eingestuft werden.	<p>Auswertungen zu den post hoc definierten Endpunkten Rezidivfreies Überleben (RFS) und Zeit bis zum Rezidiv vor. Das RFS ist definiert als die Zeit ab CR bis zum Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache bei Patienten mit CR. Die Zeit bis zum Rezidiv ist definiert als die Zeit ab CR bis zum Rezidiv bei Patienten mit einer CR nach Abschluss der Erstlinientherapie.</p> <p>Entsprechend der Operationalisierung der Endpunkte RFS und Zeit bis zum Rezidiv wurden nur Patienten mit einer CR bzw. mit einer CR nach Abschluss der Erstlinientherapie berücksichtigt. Durch den hierdurch entstehenden Randomisierungsbruch sind die Ergebnisse beider Endpunkte per se potentiell hochverzerrt. Für die vorliegende Bewertung wird der Endpunkt RFS herangezogen, bei dem eine höhere Anzahl an Patienten umfasst ist und auch Todesfälle einbezogen werden.</p> <p>In der Ereigniszeitanalyse, bei der die Zeitpunkte der Rezidivereignisse bzw. Todesfälle berücksichtigt werden, zeigt sich für den Endpunkt RFS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von A+AVD. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der jeweiligen Ereignisse (Rezidiv bzw. Tod) ist in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Auch bezogen auf die Ereignisraten zum Datenschnitt vom 20. April 2017 liegt ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von A+AVD vor.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Eine Unsicherheit des Endpunktes RFS besteht darin, dass auch Patienten berücksichtigt werden, welche zum Zeitpunkt der Interims-PET ein CR aufweisen, sodass auch Rezidive vor Abschluss der Erstlinientherapie erfasst sein können. Zudem wurde bei einem relevanten Anteil der Patienten, die mindestens eine Folgetherapie erhalten haben, eine potentiell kurative autologe Stammzelltransplantation durchgeführt (34 % bzw. 37 %), wodurch die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zum RFS erschwert wird.</p> <p>Aufgrund des Randomisierungsbruchs und der weiteren beschriebenen Unsicherheiten können die Ergebnisse des Endpunktes RFS nicht für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO, Wirkstoff: Brentuximab Vedotin (nAWG); Datum der Veröffentlichung: 17. Juni 2019. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3004/2019-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Brentuximab-Vediotin_D-449.pdf. Aufgerufen am 03.07.2019.
2. Bruce D. Cheson, Beate Pfistner, Malik E. Juweid, Randy D. Gascoyne, Lena Specht, Sandra J. Horning, Bertrand Coiffier, Richard I. Fisher, Anton Hagenbeek, Emanuele Zucca, Steven T. Rosen, Sigrid Stroobants, T. Andrew Lister, Richard T. Hoppe, Martin Dreyling, Kensei Tobinai, Julie M. Vose, Joseph M. Connors, Massimo Federico, and Volker Diehl. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2007, Volume 25, Number 5.

5.3 Stellungnahme TEVA GmbH

Datum	27.06.2019
Stellungnahme zu	Brentuximab/Adcetris®
Stellungnahme von	TEVA GmbH Graf-Arco-Str. 3 D-89079 Ulm

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: TEVA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung:</p> <p>Am 17.06.2019 sind im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V die Dossierbewertungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu Brentuximab Vedotin (Adcetris®) in dem neu zugelassenen Indikationsgebiet „Erwachsene Patientinnen und Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD)“ veröffentlicht worden [1, 2].</p> <p>Es handelt sich hierbei um die insgesamt vierte Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin im fünften Anwendungsgebiet. Brentuximab Vedotin ist für alle fünf Anwendungsgebiete als Arzneimittel für seltene Leiden eingestuft.</p> <p>Die TEVA GmbH möchte zu dem Punkt der Nichtakzeptanz der Endpunkte „Zeit bis zur nächsten/zweiten antineoplastischen Therapie (TTNT/TTSNT)“ Stellung nehmen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: TEVA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 19, G-BA Nutzen bewertung	<p>Anmerkung:</p> <p><i>„Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT): Die TTNT wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur Einleitung einer weiteren antineoplastischen Therapie. Der pU legt mit seinem Dossier zwei Operationalisierungen vor:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>• Zeit bis zur Folgetherapie einschließlich einer folgenden Strahlentherapie</i> <i>• Zeit bis zur Folgetherapie unter Ausschluss einer folgenden Strahlentherapie (d. h. unter ausschließlicher Berücksichtigung von Chemotherapie).</i> <p><i>Der Endpunkt TTNT wurde post hoc für das Dossier definiert und ausgewertet. Anhand der vorgelegten Operationalisierung ist nicht zu entnehmen, anhand welcher Kriterien in der Studie ECHELON-1 eine antineoplastische Folgetherapie eingesetzt wurde. Informationen zu den konkreten Gründen, eine weitere Therapie zu beginnen, liegen nicht vor. Ebenso liegen keine Angaben zur Art der Folgetherapien für die bewertungsrelevante Population vor. Die Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie wird daher nicht als patientenrelevanter Endpunkt bewertet.“</i></p>	

Stellungnehmer: TEVA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Beim Hodgkin-Lymphom handelt es sich um eine seltene Erkrankung. Die Risikofaktoren für die Entstehung eines Hodgkin-Lymphoms sind bis heute größtenteils unbekannt. Erschwerend kommt hinzu, dass die Symptome, wenn sie überhaupt auftreten, meist relativ unspezifisch sind und sich z. B. zunächst im Wesentlichen in Form von schmerzlosen Schwellungen der Lymphknoten sowie B-Symptomen (ungeklärtes Fieber > 38°C, nicht erklärbarer Nachtschweiß und/oder unerklärbarer Gewichtsverlust > 10 % innerhalb von 6 Monaten), sodass die Betroffenen von dieser Diagnose weitestgehend unvorbereitet getroffen werden. Patienten im Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin im Stadium IV haben zusätzlich eine schlechtere Überlebens- und Progressionsfreiheitsprognose als in früheren Stadien [3]. Die Patienten sind somit einer plötzlichen, nicht erwarteten großen Belastungssituation ausgesetzt, die selbst nach einer möglichen Remission mit der Angst vor einem Progress und weiteren Chemotherapien einhergeht.</p> <p>Die Therapieoptionen des Hodgkin Lymphoms im Stadium IV sind Hochdosistherapien mit einem hohen, teilweise irreversiblen Nebenwirkungspotential z. B. in Form von Neuropathien oder Lungenschädigungen [4]. Die betroffenen Patienten können auch Jahre später von Spätfolgen und daraus resultierenden Einschränkungen betroffen sein. Es zeigt sich insbesondere, dass Patienten mit mehr als einer Therapie noch stärker unter den</p>	

Stellungnehmer: TEVA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>physischen, psychischen und sozio-ökonomischen Folgeschäden zu leiden haben. [5] Für diejenigen Patienten, die eine zweite antineoplastische Folgetherapie erhalten, ist zusätzlich davon auszugehen, dass eine erneute Konfrontation mit der nun rezidierten Erkrankung die Belastungssituation nicht nur durch eine weitere Verstärkung der Nebenwirkungen, sondern auch durch die Angst vor dem Tod verschlimmert. Deshalb ist die Verlängerung der Zeit bis zu Folgetherapie nicht nur ein Nachweis der Wirksamkeit einer Therapie, sondern bedeutet für den Patienten auch eine Verbesserung der Lebensqualität. Da die Effekte der Nebenwirkungen unmittelbar patientenrelevant sind, ist es in der Konsequenz umgekehrt ebenso relevant für den Patienten, die belastungsfreie d. h. die therapiefreie Zeit ohne eine weitere Verschlimmerung von Nebenwirkungsfolgen zu verlängern.</p> <p>Aus Sicht des Patienten ist jeder notwendige Therapiewechsel unabhängig von den Gründen (z. B. aufgrund von Nebenwirkungen, dem Nicht-Ansprechen auf die erste Therapie oder eines Rezidivs) eine erneute Konfrontation mit der Erkrankung, die per se als negativ für den Patienten zu werten ist. Die Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Chemotherapie ist somit, unabhängig von der Art und den zur Folgetherapie führenden Kriterien, als patientenrelevant anzusehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Akzeptanz der Patientenrelevanz der Endpunkte „Zeit bis zur nächsten/zweiten antineoplastischen</p>	<p>Es wird auf die Ausführungen in der Nutzenbewertung des G-BA</p>

Stellungnehmer: TEVA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Therapie (TTNT/TTSNT)“	vom 17. Juni 2019 verwiesen. Die vorliegenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Brentuximab Vedotin (nAWG).
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. Brentuximab Vedotin (CD30+ Hodgkin-Lymphom, Erstlinie) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V.
3. American Cancer Society. Survival rates for Hodgkin lymphoma 2019. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/hodgkin-lymphoma/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
4. Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe 2018. Hodgkin Lymphome.
5. Kreissl, S., Goergen, H., et al. 2019. Survivors' perspectives on risks and benefits of Hodgkin lymphoma treatment: results of a survey by the German Hodgkin Study Group. *Leukemia & Lymphoma*, 60(6), 1389-1398

5.4 Stellungnahme MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	08. Juli 2019
Stellungnahme zu	Brentuximab Vedotin / Adcetris®
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17.06.2019 eine Nutzenbewertung für Brentuximab Vedotin (Adcetris®) vom pharmazeutischen Unternehmer Takeda GmbH & Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Die Nutzenbewertung bezieht sich auf das Anwendungsgebiet bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD).</p> <p>In seiner Nutzenbewertung bewertet der G-BA den Endpunkt „Komplette Remission“ (CR) als patientenrelevant, sofern diese mit einer für den Patienten spürbaren Reduktion der Symptomatik verbunden ist.</p> <p>MSD begrüßt, dass der G-BA die komplette Remission als patientenrelevanten Endpunkt bewertet. Die Operationalisierung durch eine spürbare Reduktion der ursprünglichen krankheitsbedingten Symptomatik (B-Symptomatik) zu Studienbeginn ist nachvollziehbar, jedoch nach Ansicht von MSD nicht in allen Fällen patientengerecht, da sich die B-Symptomatik bei Patienten mit fortgeschrittenem klassischen HL auch schubweise oder zu einem späteren Zeitpunkt vor Eintritt der Wirkung von Adcetris® entfalten kann. Ggf. kann die Restriktion auf den Zeitpunkt Studienbeginn somit zu einer Unterschätzung des patientenrelevanten Nutzens führen.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Weiterhin bewertet der G-BA den Endpunkt „Dauer der vollständigen Remission“ insofern als patientenrelevant, als dass auftretende Rezidive Patientenrelevanz haben. Der G-BA bewertet in der vorliegenden Nutzenbewertung die Patientenrelevanz jedoch als unklar, da aufgrund nicht eindeutiger Angaben in der Operationalisierung Unsicherheiten in der Interpretation des Endpunktes bestehen. So könnte, laut Nutzenbewertung, die Dauer des Ansprechens entweder ab der Interimsanalyse PET/-CT vor Beendigung der Therapie oder ab der PET/-CT-Untersuchung nach dem Behandlungsende gemessen worden sein.</p> <p>MSD begrüßt, dass der G-BA den Endpunkt „Dauer der vollständigen Remission“ als patientenrelevanten Endpunkt einstuft. MSD regt an, dass jegliche komplette Remission als patientenrelevanter Endpunkt angesehen werden sollte, unabhängig davon, ob die komplette Remission zum Ende des Behandlungszeitraumes oder innerhalb des Interims-PET/-CT festgestellt und ein Rezidiv bereits vor Abschluss der Erstlinientherapie detektiert wurde.</p>	<p>Ausgehend von dem hier vorliegenden kurativen Therapieansatz stellen Rezidive patientenrelevante Ereignisse dar.</p> <p>Mit seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu den post hoc definierten Endpunkten Rezidivfreies Überleben (RFS) und Zeit bis zum Rezidiv vor. Das RFS ist definiert als die Zeit ab CR bis zum Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache bei Patienten mit CR. Die Zeit bis zum Rezidiv ist definiert als die Zeit ab CR bis zum Rezidiv bei Patienten mit einer CR nach Abschluss der Erstlinientherapie.</p> <p>Entsprechend der Operationalisierung der Endpunkte RFS und Zeit bis zum Rezidiv wurden nur Patienten mit einer CR bzw. mit einer CR nach Abschluss der Erstlinientherapie berücksichtigt. Durch den hierdurch entstehenden Randomisierungsbruch sind die Ergebnisse beider Endpunkte per se potentiell hochverzerrt. Für die vorliegende Bewertung wird der Endpunkt RFS herangezogen, bei dem eine höhere Anzahl an Patienten umfasst ist und auch Todesfälle einbezogen</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden.</p> <p>In der Ereigniszeitanalyse, bei der die Zeitpunkte der Rezidivereignisse bzw. Todesfälle berücksichtigt werden, zeigt sich für den Endpunkt RFS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von A+AVD. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der jeweiligen Ereignisse (Rezidiv bzw. Tod) ist in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Auch bezogen auf die Ereignisraten zum Datenschnitt vom 20. April 2017 liegt ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von A+AVD vor.</p> <p>Eine Unsicherheit des Endpunktes RFS besteht darin, dass auch Patienten berücksichtigt werden, welche zum Zeitpunkt der Interims-PET ein CR aufweisen, sodass auch Rezidive vor Abschluss der Erstlinientherapie erfasst sein können. Zudem wurde bei einem relevanten Anteil der Patienten, die mindestens eine Folgetherapie erhalten haben, eine potentiell kurative autologe Stammzelltransplantation durchgeführt (34 % bzw. 37 %), wodurch die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zum RFS erschwert wird.</p> <p>Aufgrund des Randomisierungsbruchs und der weiteren beschriebenen Unsicherheiten können die Ergebnisse des Endpunktes RFS nicht für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	08.07.2019
Stellungnahme zu	Brentuximab Vedotin (Adcetris®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. Juni 2019 eine von der Geschäftsstelle des G-BA erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin (Adcetris®), ein Orphan Drug von Takeda GmbH & Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Die Nutzenbewertung bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD).</p> <p>Die Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle basiert auf der Interimsanalyse der randomisierten Zulassungsstudie ECHELON-1 mit einem Vergleich zu Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin. In seiner Zusammenfassung der Ergebnisse sieht der G-BA einen Vorteil beim Gesamtüberleben sowie mehrere positive und negative Effekte bei der Morbidität, der Lebensqualität sowie den Nebenwirkungen. Dabei wurde bei den Effekten zur Morbidität und Lebensqualität auf die unklare klinische Relevanz hingewiesen.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt.</p>	
Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Der G-BA schließt bei seiner Bewertung der Studie ECHELON-1 die Ergebnisse die Ergebnisse für eine Reihe von Endpunkten wie z.B. Therapieversagen (mPFS), PFS, DFS sowie Zeit bis zur nächsten bzw. bis zur 2. antineoplastischen Therapie aus. Alle diese Endpunkte werden als nicht patientenrelevant eingeschätzt. Dadurch werden positive Effekte für Brentuximab Vedotin nicht berücksichtigt.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant und daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Die Vorgehensweise in den vorliegenden Nutzenbewertungen widerspricht dabei auch der bestehenden Beschlusspraxis des G-BA, in der z.B. bei einem kurativen Therapieansatz das Krankheitsfreie Überleben (DFS) als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit der potentiellen Heilung der Erkrankung als patientenrelevant beurteilt wurden. Der G-BA schließt den Endpunkt in der vorliegenden Bewertung mit der Begründung aus, dass der Lymphom-bedingter Tod nur einen Teil der Gesamtmortalität abbildet bzw. die Patientenrelevanz der Teilkomponente akute Toxizität der Behandlung unklar sei. Der Ausschluss der Ergebnisse zu diesem Endpunkt anhand solcher Argumentation ist nach Auffassung des vfa weder sachgerecht noch verhältnismäßig.</p>	<p>Der primäre Endpunkt der ECHELON-1 Studie war das modifizierte progressionsfreie Überleben. Dieses wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer progressiven Erkrankung, des Todes jeglicher Ursache oder bei Patienten mit einem unvollständigen Ansprechen der Erhalt einer anschließenden antineoplastischen Chemo- oder Strahlentherapie für das HL nach planmäßigem Abschluss der Erstlinientherapie.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von A+AVD. Das mediane mPFS war in beiden Studienarmen nicht erreicht. Das Ereignis Krankheitsprogression trat bei > 60 % der Patienten mit einem mPFS-Ereignis auf, sodass das Ergebnis zum mPFS maßgeblich durch dieses Ereignis beeinflusst wird.</p> <p>Bei dem Endpunkt mPFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erfasst. Die Krankheitsprogression wurde mittels der Kriterien von Cheson et al. 2007 beurteilt. Die Erhebung der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Morbiditätskomponente erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels morphologischen bzw. bildgebenden Verfahren.</p> <p>Auf Basis der vorliegenden Operationalisierung des Endpunktes mPFS lassen sich keine hinreichend belastbaren Schlussfolgerungen zu Therapieeffekten bezüglich eines Therapieversagens und damit eines Scheiterns des Heilungsversuches ableiten.</p> <p>Das Ziel der Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ist das Erreichen einer CR, welche die Voraussetzung für einen möglichen kurativen Therapieausgang darstellt. Im Rahmen der Einzelkomponente „Krankheitsprogression“ wurden jedoch nicht alle Ereignisse erfasst, die das Nicht-Erreichen einer CR repräsentieren (z.B. stabile Erkrankung (SD), partielle Remission (PR)), sondern ausschließlich das Ereignis einer progressiven Erkrankung (PD). Hinzu kommt, dass bei einem relevanten Anteil der Patienten, die mindestens eine Folgetherapie erhalten haben, eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt wurde (34 % bzw. 37 %), welche in der Folgetherapie grundsätzlich weiterhin ein kuratives Potential aufweist.</p> <p>Im Rahmen der dritten Einzelkomponenten „Erhalt einer anschließenden antineoplastischen Chemo- oder Strahlentherapie für das HL nach planmäßigem Abschluss der Erstlinientherapie“ war nicht nachvollziehbar, wie die Entscheidung zur Initiierung und Art der anschließenden antineoplastischen Therapie getroffen wurde. Eine konsolidierende Strahlentherapie, welche gemäß Operationalisierung als Folgetherapie im Rahmen des mPFS gewertet wurde, ist laut Leitlinienempfehlungen Bestandteil der Erstlinientherapie und daher nur bedingt als Folgetherapie zu werten.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus diesen Gesichtspunkten werden die Ergebnisse zum Endpunkt mPFS in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen. Ausgehend von dem hier vorliegenden kurativen Therapieansatz stellen Rezidive patientenrelevante Ereignisse dar.</p> <p>Mit seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu den post hoc definierten Endpunkten Rezidivfreies Überleben (RFS) und Zeit bis zum Rezidiv vor. Das RFS ist definiert als die Zeit ab CR bis zum Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache bei Patienten mit CR. Die Zeit bis zum Rezidiv ist definiert als die Zeit ab CR bis zum Rezidiv bei Patienten mit einer CR nach Abschluss der Erstlinientherapie.</p> <p>Entsprechend der Operationalisierung der Endpunkte RFS und Zeit bis zum Rezidiv wurden nur Patienten mit einer CR bzw. mit einer CR nach Abschluss der Erstlinientherapie berücksichtigt. Durch den hierdurch entstehenden Randomisierungsbruch sind die Ergebnisse beider Endpunkte per se potentiell hochverzerrt. Für die vorliegende Bewertung wird der Endpunkt RFS herangezogen, bei dem eine höhere Anzahl an Patienten umfasst ist und auch Todesfälle einbezogen werden.</p> <p>In der Ereigniszeitanalyse, bei der die Zeitpunkte der Rezidivereignisse bzw. Todesfälle berücksichtigt werden, zeigt sich für den Endpunkt RFS ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von A+AVD. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der jeweiligen Ereignisse (Rezidiv bzw. Tod) ist in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Auch bezogen auf die Ereignisraten zum Datenschnitt vom 20. April 2017 liegt ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von A+AVD vor.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch für die Endpunkte „Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie“ und „Zeit bis zur 2. antineoplastischen Folgetherapie“ liegen nach Angaben des Herstellers im Dossier positive Effekte zugunsten von Brentuximab Vedotin vor. Nach Auffassung des vfa, sind diese Endpunkte unmittelbar patientenrelevant und daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Die unmittelbare Patientenrelevanz der Vermeidung oder Verzögerung der Chemotherapie als nächstfolgender Therapielinie wurde aufgrund der damit unweigerlich verbundenen Belastungen und relevanten Nebenwirkungen auch durch die medizinischen Fachgesellschaften in den</p>	<p>Eine Unsicherheit des Endpunktes RFS besteht darin, dass auch Patienten berücksichtigt werden, welche zum Zeitpunkt der Interims-PET ein CR aufweisen, sodass auch Rezidive vor Abschluss der Erstlinientherapie erfasst sein können. Zudem wurde bei einem relevanten Anteil der Patienten, die mindestens eine Folgetherapie erhalten haben, eine potentiell kurative autologe Stammzelltransplantation durchgeführt (34 % bzw. 37 %), wodurch die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zum RFS erschwert wird.</p> <p>Aufgrund des Randomisierungsbruchs und der weiteren beschriebenen Unsicherheiten können die Ergebnisse des Endpunktes RFS nicht für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Es wird auf die Ausführungen in der Nutzenbewertung des G-BA vom 17. Juni 2019 verwiesen. Die vorliegenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zurückliegenden Verfahren (z.B. bei CDK-Inhibitoren) deutlich dargelegt.</p> <p>Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>Brentuximab Vedotin nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.6 Stellungnahme DGHO

Datum	8. Juli 2019
Stellungnahme zu	Brentuximab Vedotin
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

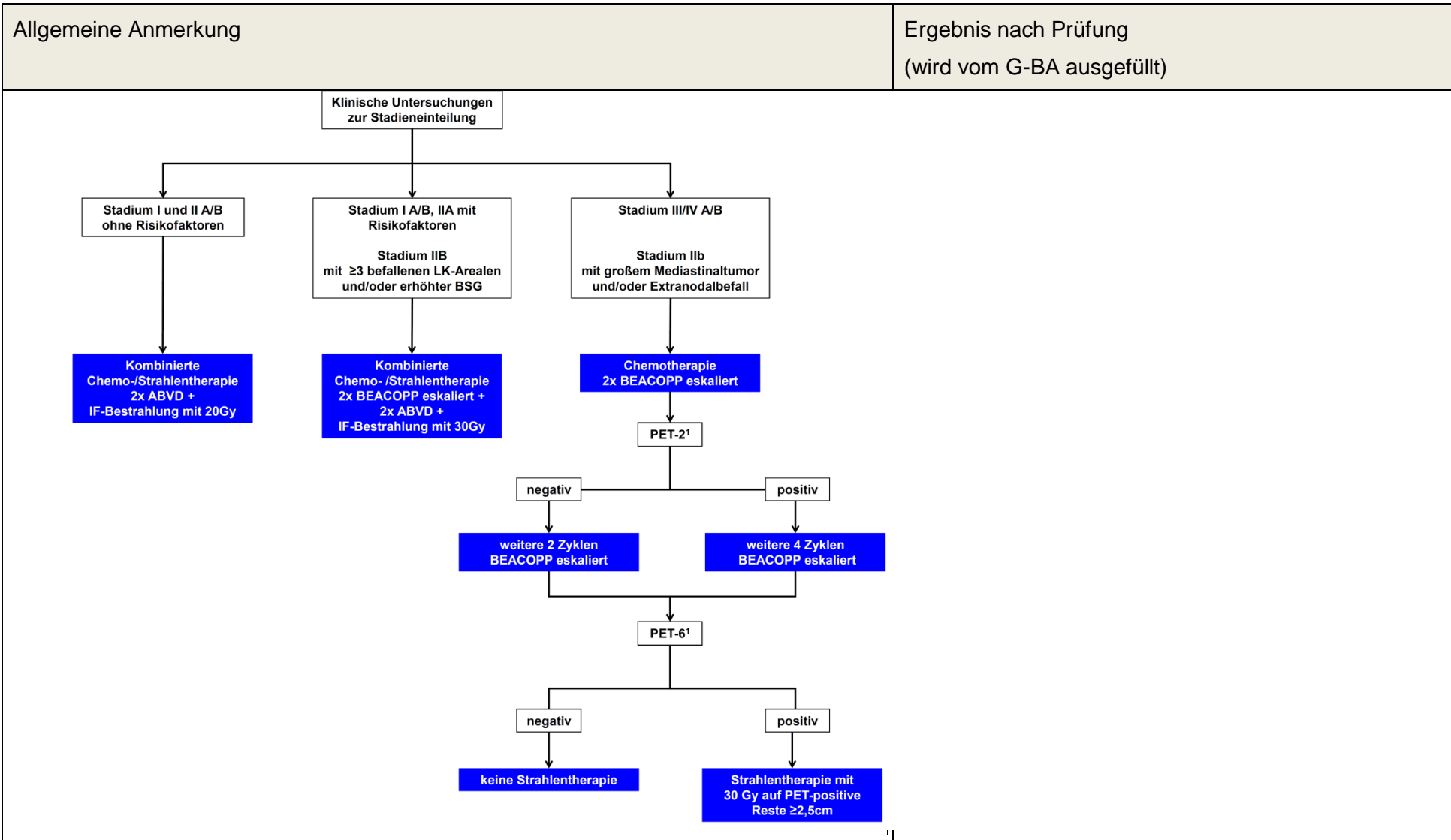
Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten



Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>In diesem vierten Verfahren einer frühen Nutzenbewertung zu Brentuximab Vedotin (Adcetris®) wird dieses Anti-CD30-Antikörperkonjugat in der Erstlinientherapie von Patienten von bisher unbehandeltem CD30+ Hodgkin Lymphom (HL) im Stadium IV CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD) bewertet. Der pharmazeutische Unternehmer beschränkt die Anwendung auf primär bislang unbehandelte ältere Patienten (≥60 Jahre) sowie jüngere Patienten, die für eine intensive Chemotherapie mit dem Schema BEACOPP_{eskaliert} ungeeignet sind. Brentuximab Vedotin hat den Status eines Medikamentes zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug). Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="152 938 1317 1264"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erstlinie, Stadium IV ältere Patienten (≥60 Jahre) sowie jüngere Patienten, die für eine intensive Chemotherapie mit dem Schema BEACOPP_{eskaliert} ungeeignet sind</td> <td>-</td> <td>gering</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>	Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Erstlinie, Stadium IV ältere Patienten (≥60 Jahre) sowie jüngere Patienten, die für eine intensive Chemotherapie mit dem Schema BEACOPP _{eskaliert} ungeeignet sind	-	gering	-	-	-					
Subpopulationen		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA																	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																	
Erstlinie, Stadium IV ältere Patienten (≥60 Jahre) sowie jüngere Patienten, die für eine intensive Chemotherapie mit dem Schema BEACOPP _{eskaliert} ungeeignet sind	-	gering	-	-	-																	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> Für die Beurteilung des Zusatznutzens liegen Daten der multizentrischen, randomisierten, offenen Studie ECHELON-1 zum Vergleich von Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin (AVD) + Brentuximab Vedotin gegenüber Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin + Bleomycin (ABVD) Placebo vor. Eingeschlossen wurden Patienten im Stadium III und IV, die EU Zulassung ist beschränkt auf Patienten im Stadium IV. Der Kontrollarm ABVD entspricht nicht dem deutschen Standard. Das in Deutschland empfohlene BEACOPP_{eskaliert} führt gegenüber ABVD zu einer höheren Rate krankheitsfreien Überlebens. Der pharmazeutische Unternehmer beschränkt die Forderung nach der Feststellung eines Zusatznutzens auf die Subpopulation der Patienten, die aufgrund des Alters (≥ 60 Jahre) oder des reduzierten Allgemeinzustands nicht für BEACOPP_{eskaliert} geeignet sind. Allerdings zeigt die Analyse dieser Subpopulation älterer Patienten im Stadium IV keine signifikante Überlegenheit von AVD-Brentuximab Vedotin gegenüber ABVD. <p>Die Therapie von Patienten mit Hodgkin Lymphom ist eine der Erfolgsgeschichten der modernen Onkologie. Die hier vorgelegten Daten zeigen keine Verbesserung der Therapieergebnisse gegenüber dem bisherigen Standard.</p>	<p>Siehe Ausführungen auf S.157 ff.</p>
<p>2. Einleitung</p> <p>Das Hodgkin-Lymphom ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems [1]. Betroffen sind vor allem Jugendliche und junge Erwachsene, ein Hodgkin-Lymphom kann aber auch im höheren Lebensalter auftreten. Die Inzidenz beträgt 2-3/100.000 pro Jahr. Der Altersgipfel liegt bei 32 Jahren. Die häufigsten Primärlokalisationen sind zervikal (60-80%), mediastinal und inguinal. Die Ausbreitung des Hodgkin-Lymphoms erfolgt sowohl lymphogen als auch hämatogen oder per continuitatem in extralymphatische Organe.</p> <p>Durch eine Stadien-adaptierte Therapie können heute über 80% aller Patienten langfristig geheilt werden. Damit ist das Hodgkin Lymphom eine der am besten behandelbaren onkologischen</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erkrankungen im Erwachsenenalter [2].	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Auf der Grundlage der initialen Stadieneinteilung hat die Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSG) eine Stratifizierung für die risikoadaptierte Therapie entwickelt: Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko werden mit kurzen Chemotherapieprotokollen in Kombination mit Bestrahlung, Patienten mit hohem Rezidivrisiko mit intensiver Chemotherapie behandelt.</p> <p>Standard für Patienten mit fortgeschrittenen Stadien im Alter ≤ 60 Jahre ist eine alleinige Chemotherapie mit BEACOPP_{eskaliert}, gefolgt von einer Bestrahlung PET-positiver Reste $>2,5$ cm, siehe Abbildung 1. Diese Kombination zeigt gegenüber ABVD eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der Tumorkontrolle [3]. Aufgrund der Ergebnisse der HD15-Studie der GHSG konnte die Therapie von 8 Zyklen auf 6 Zyklen reduziert werden. Die reduzierte Therapie war insgesamt weniger toxisch und effektiver als der alte Standard mit 8 Zyklen.</p> <p><i>Abbildung 1: Algorithmus für die Therapie von Patienten mit bisher unbehandeltem Hodgkin Lymphom in fortgeschrittenen Stadien [1]</i></p> <div data-bbox="136 1066 1317 1367" style="border: 1px solid black; height: 180px; width: 100%;"></div>	



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>  palliativer Therapieansatz;  kurativer Therapieansatz; </p> <p> Im Rahmen der HD18-Studie der GHSG wurde untersucht, ob die Chemotherapie bei gut ansprechenden Patienten noch weiter reduziert werden kann [4]. Es zeigte sich, dass bei Patienten, die nach 2 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} bereits PET-negativ waren, die Therapie auf insgesamt 4 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} verkürzt werden kann. Patienten, bei denen nach 2 Zyklen noch PET-positiv Reste bestehen, sollten weiterhin mit insgesamt 6 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} und ggf. einer Bestrahlung PET-positiver Reste >2.5 cm behandelt werden [5]. </p> <p> Im Rahmen einer Netzwerk Meta-Analyse der Cochrane Hematological Malignancies Group (CHMG) in Zusammenarbeit mit der GHSG konnte für Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom ein 10% besseres Overall Survival (OS) für 6 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} im Vergleich zu ABVD gezeigt werden. Hierbei wurden 14 Studien mit knapp 10.000 Patienten ausgewertet [6]. </p> <p> Patienten, die älter als 60 Jahre sind, sollten aufgrund der erhöhten Toxizität nicht mit BEACOPP_{eskaliert} behandelt werden [7]. Es wird empfohlen, diese Patienten stadienadaptiert mit 2, 4 bzw. 6-8 Zyklen ABVD oder AVD zu behandeln. Alternativ kann in intermediären oder fortgeschrittenen Stadien eine Therapie mit 6-8 Zyklen PVAG eingesetzt werden, wenn Kontraindikationen gegen einzelne Bestandteile des ABVD Regimes vorliegen [8]. </p> <p> Die Gabe von Bleomycin ist mit erhöhter, auch lang anhaltender, pulmonaler Toxizität assoziiert. Es wird deshalb diskutiert, ob und wie auf die Gabe von Bleomycin verzichtet werden kann. Das Anti-CD30-Antikörper-Drug-Konjugat Brentuximab Vedotin ist zugelassen für die Therapie erwachsener Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Hodgkin Lymphom nach autologer Stammzelltransplantation oder nach mindestens zwei Rezidivtherapien, wenn die Patienten nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind. </p> <p> Jetzt wurde die Gabe von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD) in der Erstlinientherapie gegenüber ABVD untersucht. Daten sind in Tabelle 2 </p>	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
zusammengefasst.							
Tabelle 2: Brentuximab Vedotin in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Hodgkin Lymphoms							
Erstautor / Jahr	Patienten-population	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CRR ²	Therapie versagen ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ³)
Connors, 2018 [9], Dossier	Stadium III/IV	ABVD ⁶	AVD ⁶ + Brentuximab Vedotin	133 4	71 vs 73 ⁷ n. s.	77,2 vs 82,1 0,77 ⁸ p = 0,03	94,9 vs 96,6 0,72 p = 0,19
	Stadium IV			846	69 vs 70 ⁷ n. s.	75,3 vs 82,0 0,71 ⁸ p = 0,023	93,4 vs 97,4 0,507 p = 0,037
	Stadium IV, ≥60 Jahre			128		66,1 vs 71,3 0,804 ⁸ p = 0,501	76,9 vs 88,1 0,616 p = 0,297
<p>¹ N – Anzahl Patienten; ² CRR – Rate kompletter Remissionen; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ Therapieversagen – progrediente Erkrankung, Tod jeder Ursache oder unvollständiges Ansprechen (keine CR), in % nach 2 Jahren; ⁵ ÜL – Überlebenszeit, in % nach 2 Jahren; ⁶ A- Doxorubicin, B – Bleomycin, V – Vinblastin, D – Dacarbazin; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁹ n. s. – nicht signifikant;</p>							

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Brentuximab Vedotin</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für fitte Patienten ist BEACOPP^{eskaliert}, für ältere und unfitte Patienten AVD oder ABVD.</p>	<p>Eine wesentliche Unsicherheit der Studie ECHELON-1 besteht darin, dass das im Kontrollarm eingesetzte ABVD-Schema nicht dem derzeit als allgemein anerkannt angesehenen Behandlungsstandard in Deutschland für die von der Studie umfasste Patientenpopulation entspricht. Deutsche Studienzentren waren an der Durchführung der ECHELON-1 Studie nicht beteiligt. Entsprechend den Empfehlungen der deutschen S3 Leitlinie¹¹ sollen Patienten bis zu 60 Jahren mit fortgeschrittenem HL mit BEACOPP^{eskaliert}¹² behandelt werden. Nur für Patienten, die aufgrund ihres Alters, Allgemeinzustandes oder relevanter Komorbiditäten kein BEACOPP^{eskaliert}⁴ erhalten können, wird gemäß Leitlinienempfehlungen ABVD eingesetzt. In der ECHELON-1 Studie wiesen jedoch nur 14 % der Patienten ein Alter von ≥ 60 Jahren und 5 % einen ECOG PS von 2 auf. Auch in den</p>

¹¹ Leitlinienprogramm Onkologie - S3-Leitlinie Hodgkin Lymphom - Version 2.1 - April 2019

¹² Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison (BEACOPP)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>eingebrachten Stellungnahmen medizinischer Fachgesellschaften wurde darauf hingewiesen, dass in Deutschland für Patienten, die eine intensive Therapie tolerieren, nicht ABVD sondern BEACOPP^{eskaliert}⁴ den Therapiestandard darstellt.</p> <p>Darüber hinaus entspricht die Anwendung von Bleomycin in der ECHELON-1 Studie über sechs Chemotherapiezyklen nicht mehr dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse. Laut der deutschen S3 Leitlinie³ sollen ältere Patienten mit fortgeschrittenem HL nur zwei Zyklen ABVD erhalten und die Behandlung anschließend für weitere 4 bis 6 Zyklen mit AVD (Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin) fortgesetzt werden.</p> <p>Aus diesen Gesichtspunkten erscheint es gerechtfertigt, den Ergebnissen der ECHELON-1 Studie nur eine begrenzte Aussagekraft für den deutschen Versorgungskontext beizumessen.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist ECHELON-1, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte offene, multizentrische Phase-III-Studie bei 1.334 Patienten mit neudiagnostiziertem Hodgkin Lymphom im Stadium III oder IV. Entsprechend den Zulassungsbestimmungen wurde für das Dossier nur die Gruppe der Patienten im Stadium IV ausgewertet. Im Dossier wird zusätzlich die Subpopulation der Patienten ≥ 60 Jahre und</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Patienten ≥ 65 Jahre dargestellt.</p> <p>Deutsche Zentren nahmen nicht an der Studie teil. Für fitte Patienten in den Stadien III und IV wird BEACOPP_{eskalier} als Standard für den Kontrollarm angesehen. Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].</p>	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation. Sie war nicht primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. In der Subpopulation der Patienten im Stadium IV ergab sich eine signifikant höhere Überlebensrate nach 2 Jahren für den Brentuximab-Vedotin-Arm. In der Subpopulation der Patienten im Stadium IV und ≥ 60 Jahre war die Überlebensrate numerisch höher, aber nicht statistisch signifikant.</p>	<p>Die Behandlung mit A + AVD führte im Vergleich zu ABVD zu einem statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben (Hazard Ratio = 0,52 [0,27; 0,995], p-Wert = 0,044). Die mediane Überlebenszeit war in beiden Studienarmen nicht erreicht. Aufgrund der nur sehr wenigen eingetretenen Ereignisse in den Studienarmen von 3% bzw. 6% sind die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wenig aussagekräftig.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Primärer Endpunkt war ein modifiziertes, progressionsfreies Überleben (PFÜ), das die Zeit bis zum Progress, Tod oder eine nicht-komplette Remission einschloss. Hier zeigt sich ein signifikanter Vorteil für alle</p>	<p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von A+AVD. Das mediane mPFS war in beiden Studienarmen nicht erreicht. Das Ereignis Krankheitsprogression trat bei > 60 % der</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten im Stadium IV (Hazard Ratio 0,711; p=0,023), aber nicht für Patienten ≥ 60 Jahre.</p>	<p>Patienten mit einem mPFS-Ereignis auf, sodass das Ergebnis zum mPFS maßgeblich durch dieses Ereignis beeinflusst wird.</p> <p>Bei dem Endpunkt mPFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erfasst. Die Krankheitsprogression wurde mittels der Kriterien von Cheson et al. 2007 beurteilt. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte somit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels morphologischen bzw. bildgebenden Verfahren.</p> <p>Auf Basis der vorliegenden Operationalisierung des Endpunktes mPFS lassen sich keine hinreichend belastbaren Schlussfolgerungen zu Therapieeffekten bezüglich eines Therapieversagens und damit eines Scheiterns des Heilungsversuches ableiten.</p> <p>Das Ziel der Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet ist das Erreichen einer CR, welche die Voraussetzung für einen möglichen kurativen Therapieausgang darstellt. Im Rahmen der Einzelkomponente „Krankheitsprogression“ wurden jedoch nicht alle Ereignisse erfasst, die das Nicht-Erreichen einer CR repräsentieren (z.B. stabile Erkrankung (SD), partielle Remission</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>(PR)), sondern ausschließlich das Ereignis einer progressiven Erkrankung (PD). Hinzu kommt, dass bei einem relevanten Anteil der Patienten, die mindestens eine Folgetherapie erhalten haben, eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt wurde (34 % bzw. 37 %), welche in der Folgetherapie grundsätzlich weiterhin ein kuratives Potential aufweist.</p> <p>Im Rahmen der dritten Einzelkomponenten „Erhalt einer anschließenden antineoplastischen Chemo- oder Strahlentherapie für das HL nach planmäßigem Abschluss der Erstlinientherapie“ war nicht nachvollziehbar, wie die Entscheidung zur Initiierung und Art der anschließenden antineoplastischen Therapie getroffen wurde. Eine konsolidierende Strahlentherapie, welche gemäß Operationalisierung als Folgetherapie im Rahmen des mPFS gewertet wurde, ist laut Leitlinienempfehlungen Bestandteil der Erstlinientherapie und daher nur bedingt als Folgetherapie zu werten.</p> <p>Aus diesen Gesichtspunkten werden die Ergebnisse zum Endpunkt mPFS in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Rate kompletter Remissionen war in den beiden Studienarm nicht unterschiedlich.</p>	
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Zur Erfassung der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurde der EQ-5D-VAS-Fragebogen und der EORTC QLQ-C30-Fragebogen eingesetzt. Die Rücklaufquoten der Fragebögen waren hoch. Bei der Erhebung zu Therapieende zeigten sich im EORTC-Fragebogen niedrigere (schlechtere) Werte im Brentuximab-Vedotin-Arm bei den Parametern Fatigue, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen, Schlaflosigkeit, allgemeiner Gesundheitsstatus, physische Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion. Diese waren 9 Monaten nach Therapieende regredient.</p> <p>Eine getrennte Auswertung der Patienten im Stadium IV ≥ 60 Jahre liegt nicht vor.</p>	<p>Zur Morbidität:</p> <p>Der Gesundheitszustand wurde in der ECHELON-1 Studie anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Auf Basis der Mittelwertdifferenz zeigen sich zur End-of-Treatment (EoT)-Visite und 9 Monate nach EoT keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p> <p>Für die Erfassung der Symptomatik wurden in der ECHELON-1 Studie die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens verwendet. Es werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen seiner Stellungnahme eingereichten Auswertungen zum EORTC QLQ-C30 herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß prä-Spezifikation im Studienprotokoll anhand der Mittelwertdifferenz. Im Vergleich zu Mittelwertdifferenzen weisen Responderanalysen auf Basis einer MID für die klinische Bewertung von Effekten Vorteile auf. Für den EORTC QLQ-C30</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>liegt eine validierte MID vor, welche bereits in früheren Nutzenbewertungen herangezogen worden ist. Aus Sicht des G-BA wäre daher eine zusätzliche Auswertung anhand von Responderanalysen wünschenswert gewesen.</p> <p>Zum Zeitpunkt der EoT Visite zeigen sich in der Skala Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen sowie im Item Schlaflosigkeit statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von A+AVD. Es lässt sich jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten, dass die Effekte jeweils klinisch relevant sind (Konfidenzintervall des Hedges' g nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches). Zum Zeitpunkt 9 Monate nach EoT zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von A+AVD in dem Item Diarrhö, für welchen jedoch gleichermaßen nicht mit hinreichender Sicherheit ein klinisch relevanter Effekt abgeleitet werden kann.</p> <p>Zur Lebensqualität: Für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens verwendet. Es werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen seiner Stellungnahme eingereichten Auswertungen zum EORTC QLQ-C30 herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß prä-Spezifikation im Studienprotokoll anhand der Mittelwertdifferenz. Wie oben beschrieben wären aus Sicht des G-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>BA zusätzliche Auswertungen anhand von Responderanalysen wünschenswert gewesen.</p> <p>Zum Zeitpunkt der EoT Visite zeigen sich in der Skala physische Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von A+AVD. Da das Konfidenzintervall des Hedges' g für alle drei Skalen vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches liegt, werden die Effekte als klinisch relevant gewertet. Für die globale Skala allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von A+AVD zum Zeitpunkt der EoT-Visite. Aufgrund der Lage des Konfidenzintervalls des Hedges' g lässt sich allerdings ein klinisch relevanter Effekt nicht mit hinreichender Sicherheit ableiten.</p> <p>Zum Zeitpunkt 9 Monate nach EoT sind für die fünf Skalen allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität, physische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und soziale Funktion keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vorhanden. Für die Skala kognitive Funktion liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von A+AVD zum Zeitpunkt 9 Monate nach EoT vor. Dieser Effekt kann basierend auf dem Konfidenzintervall des Hedges' g nicht mit hinreichender Sicherheit als klinisch relevant interpretiert werden.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Unter Berücksichtigung der bereits intensiven und für die Patienten belastenden Polychemotherapie ABVD im Kontrollarm sowie des vorliegenden kurativen Therapieansatzes, erachtet der G-BA sowohl die Lebensqualität der Patienten unter der Behandlung als auch nach Ende der Behandlung als relevant. Zudem wurde im Rahmen der mündlichen Anhörung seitens der medizinischen Fachgesellschaften betont, dass aufgrund der bereits erzielten hohen Heilungsraten unter Einsatz von BEACOPP_{eskaliert} bzw. ABVD, insbesondere die Reduzierung von Akut- und Langzeitschäden und die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten sowohl während als auch nach Ende der Behandlung im Vordergrund steht.</p> <p>In der Gesamtschau zeigen sich somit unter der Behandlung mit A+AVD im Vergleich zu ABVD nachteilige Effekte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Bezogen auf den Zeitraum nach Beendigung der Behandlung mit A+AVD und ABVD sind keine als klinisch relevant interpretierbaren Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gegeben.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag in der Gesamtstudie deutlich höher im Brentuximab-Vedotin-Arm als im Kontrollarm (83 vs 66%). Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr $\geq 5\%$ der Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm auftraten, waren Neutropenie (54 vs 39%) und periphere sensorische Neuropathie (5 vs $<1\%$). Eine interstitielle Lungenerkrankung trat bei 7% der Patienten im ABVD vs 2% im Brentuximab-Vedotin-Arm auf, im Grad ≥ 3 lag die Rate bei 3% vs 1%.</p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich überwiegend Nachteile von A+AVD im Vergleich zu ABVD. Vorteile für A+AVD liegen ausschließlich für den Endpunkt Abbruch ≥ 1 Komponente der Studienmedikation wegen UE und das SMQ interstitielle Lungenerkrankung vor. Aufgrund des nicht mehr leitlinienkonformen Einsatzes von ABVD im Kontrollarm und der nicht durchgeführten Prophylaxe mit G-CSF bei einem Großteil der Patienten ergeben sich Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse zu den Endpunkten Abbruch ≥ 1 Komponente der Studienmedikation wegen UE, interstitielle Lungenerkrankungen und Neutropenien (Neutropenien, febrile Neutropenien, Neutropenie des Schweregrades 3 oder 4 mit Infektion).</p>
	<p>5. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht des G-BA wertet die Subpopulation aller Patienten im Stadium IV aus der Zulassungsstudie aus. Da Informationen zu Interaktionstests mit anderen Merkmalen fehlen, wurden diese nicht in den Bericht aufgenommen. Dadurch fehlt im Bericht die Auswertung zu genau der Subpopulation (Stadium IV, ≥ 60 Jahre), für die der pharmazeutische Unternehmer im deutschen Versorgungskontext einen Zusatznutzen</p>	<p>Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (A+AVD) zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV liegen Ergebnisse der multizentrischen, offenen, randomisierten Phase III-Studie ECHELON-1 vor. Laut</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	reklamiert.	Nutzenbewertung des G-BA vom 17. Juni 2019 wurden Subgruppenanalysen nur für die Variable Alter, konkret für die Subgruppen älterer Patientinnen und Patienten (≥ 60 Jahre; ≥ 65 Jahre), für die Endpunkte Gesamtüberleben, mPFS und UE vorgelegt. Informationen zu Interaktionstests sowie Ergebnisse für die jeweils andere Merkmalsausprägung (< 60 bzw. < 65 Jahre) wurden nicht präsentiert. Aufgrund der eingeschränkten Darstellung wurden die vorgelegten Subgruppenanalysen nicht herangezogen. Unabhängig davon bezog sich die Forderung des pharmazeutischen Unternehmers nach der Feststellung eines Zusatznutzens auf die gesamte Patientenpopulation der Patienten mit Hodgkin Lymphom im Stadium IV. Eine Einschränkung auf Patienten ≥ 60 Jahre erfolgte nicht.
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Brentuximab Vedotin hat eine Wirksamkeit bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Hodgkin Lymphom. In der 2018 publizierte ECHELON-1-Studie zeigt sich auch eine Verbesserung des modifizierten progressionsfreien Überlebens in der Erstlinientherapie bei Patienten im Stadium III und IV. Diese Studie ist Grundlage dieser Nutzenbewertung. Sie hat mehrere Probleme:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei Patienten im Stadium III zeigt sich in ECHELON-1 kein Vorteil von AVD/Brentuximab-Vedotin gegenüber ABVD. Die EU-Zulassung wurde deshalb auf Patienten im Stadium IV 	Die Studie wurde mit bislang unbehandelten erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem klassischem HL im Stadium III und IV durchgeführt. Die Zulassung von A+AVD ist auf Patienten im Stadium IV beschränkt, da ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beschränkt.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei Patienten im Stadium IV ist in Deutschland nicht ABVD sondern BEACOPP_{eskaliert} der Therapiestandard. BEACOPP_{eskaliert} zeigt in den Studien der deutschen Hodgkin-Studiengruppe (GHSG) und in Metaanalysen eine Überlegenheit gegenüber ABVD. Da AVD-Brentuximab Vedotin nur gegenüber ABVD und nicht gegenüber BEACOPP_{eskaliert} verglichen wurde, kann im deutschen Versorgungskontext nicht von einer Überlegenheit, nicht einmal von einer gleichen Wirksamkeit ausgegangen werden. - BEACOPP_{eskaliert} führt im Stadium IV zu einer sehr hohen Heilungsrate, aber auch zu einer hohen Rate schwerer Nebenwirkungen. Deshalb wird bei Patienten ≥ 60 Jahre oder bei unfitten Patienten mit relevanter Komorbidität BEACOPP_{eskaliert} 	<p>für Patienten im Stadium III nicht festgestellt werden konnte¹³. Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Analysen der ECHELON-1 Studie für die bewertungsrelevante Subgruppe im Stadium IV vor, welche für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Siehe Ausführungen auf S. 157 ff.</p> <p>Die Forderung des pharmazeutischen Unternehmers nach der Feststellung eines Zusatznutzens bezog sich auf die gesamte Patientenpopulation der Patienten mit Hodgkin Lymphom im Stadium IV. Eine Einschränkung auf Patienten ≥ 60 Jahre erfolgte nicht.</p>

¹³ European Public Assessment Report- Variation- Adcetris® (13. März 2019)

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht als Standard empfohlen, sondern eine Chemotherapie mit ABVD oder PVAG. Der pharmazeutische Unternehmer beschränkt die Forderung nach der Feststellung eines Zusatznutzens auf diese Subpopulation. Allerdings zeigt die Analyse dieser Subpopulation älterer Patienten im Stadium IV keine signifikante Überlegenheit von AVD-Brentuximab Vedotin gegenüber ABVD.</p> <p>Die Therapie von Patienten mit Hodgkin Lymphom ist eine der Erfolgsgeschichten der modernen Onkologie. Die hier vorgelegten Daten zeigen keine Verbesserung der Therapieergebnisse gegenüber dem bisherigen Standard.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (A+AVD) für die Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV liegen aus der ECHELON-1 Studie Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber der Polychemotherapie ABVD (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin) vor. Da das im Kontrollarm eingesetzte ABVD-Schema nicht dem derzeit als allgemein anerkannt angesehenen deutschen Behandlungsstandard BEACOPP_{eskaliert} entspricht, erscheint es gerechtfertigt, den Ergebnissen der ECHELON-1 Studie nur eine begrenzte Aussagekraft für den deutschen Versorgungskontext beizumessen.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von A+AVD vor. Aufgrund der nur sehr wenigen eingetretenen Ereignisse sind die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wenig aussagekräftig.</p> <p>Bei dem Endpunkt Rezidivfreies Überleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von A+AVD. Aufgrund des vorliegenden Randomisierungsbruchs und weiterer relevanter Unsicherheiten können die Ergebnisse des Endpunktes RFS nicht für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>herangezogen werden.</p> <p>Für die weiteren Endpunkte der Kategorie Morbidität (EQ-5D, EORTC QLQ-C30) liegen keine statistisch signifikanten bzw. klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.</p> <p>Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen klinisch relevante nachteilige Effekte während der Behandlung mit A+AVD in den Skalen physische Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion. Bezogen auf den Zeitraum nach Beendigung der Behandlung mit A+AVD und ABVD sind keine Effekte vorhanden, für die sich mit hinreichender Sicherheit eine klinische Relevanz ableiten lässt.</p> <p>Die Ergebnisse zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen überwiegend Nachteile von A+AVD im Vergleich zu ABVD. Die Ergebnisinterpretation ist aufgrund des nicht mehr leitlinienkonformen Einsatzes von ABVD im Kontrollarm und der nicht durchgeführten Prophylaxe mit G-CSF bei einem Großteil der Patienten mit Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 Halbsatz 1 SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar.

Literaturverzeichnis

1. Fuchs M, Greil R, Lohri A, Engert A: Hodgkin Lymphom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2016. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/hodgkin-lymphome>
2. Hodgkin Lymphom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge von erwachsenen Patienten. S3 Leitlinie, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-029OL.html>
3. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al.: Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 348:2386-2395, 2003. DOI:10.1056/NEJMoa022473
4. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al.: Reduced intensity of chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin lymphoma: an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet. 379:1791-1799, 2012. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61940-5
5. Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al.: PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): Final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet Oct 20, 2017 (Epub ahead of print). DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32134-7
6. Skoetz N, Trelle S, Rancea M et al.: Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Oncol 14:943-952, 2013. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70341-3
7. Wongso D, Fuchs M, Plütschow A et al.: Treatment-related mortality in patients with advanced-stage hodgkin lymphoma: an analysis of the German hodgkin study group. J Clin Oncol 31:2819-2824, 2013. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.9774
8. Böll B, Bredenfeld H, Gorgen H, Halbsguth T, Eich HT, Soekler M, et al.: Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. Blood 118:6292-6298, 2011. DOI: 10.1182/blood-2011-07-368167
9. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ et al.: Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 378:331-344, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1708984](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708984)

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

C. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Brentuximab Vedotin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 23. Juli 2019

von 10.00 Uhr bis 11.05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Hartmann

Frau Dr. Kupas

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Herr Hohnhorst

Frau Oehler

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda Pharma GmbH:**

Herr Ackermann

Herr Dr. Müller-Löbnitz

Herr Dr. Ratsch

Frau Dr. Stache

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Teva GmbH:**

Frau Kersting

Frau Schulze

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSg):**

Herr Dr. von Tresckow

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren Brentuximab Vedotin, ein Orphan, hier neues Anwendungsgebiet. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 17. Juni 2019. Hierzu haben wir Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer, der Takeda Pharma GmbH, bekommen, zum anderen von der DGHO, von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, dann von der Teva GmbH und von MSD Sharp & Dohme GmbH sowie vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Zunächst muss ich wieder Ihre Anwesenheit fürs Wortprotokoll feststellen. In diesem Zusammenhang weise ich sofort darauf hin, dass wir eben Wortprotokoll führen. Deshalb äußere ich die herzliche Bitte, Mikrofon zu benutzen und Namen zu nennen, wenn Sie das Wort ergreifen.

Für Takeda müssten Herr Ackermann, Herr Dr. Müller-Löbnitz, Herr Dr. Ratsch und Frau Dr. Stache anwesend sein – jawohl –, dann für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Dr. von Tresckow für die Deutsche Hodgkin Studiengruppe – jawohl. Für Bristol Myers sind Frau Dr. Hartmann und Frau Dr. Kupas anwesend, für MSD Herr Hohnhorst und Frau Oehler, für Teva Frau Kersting und Frau Schulze, zudem Herr Rasch für den vfa. Damit ist die Anwesenheit festgestellt.

Ich werde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die seines Erachtens wesentlichen Punkte einzugehen, die aus seiner Sicht zur Dossierbewertung anzumerken sind. Dann würde mich insbesondere der Tatbestand interessieren, dass in der Studie ECHELON-1 mit dem FACIT-Dyspnoe 10 und der FACT/GOG-Ntx-Subskala weitere patientenberichtete Fragebögen eingesetzt worden sind, die auch in der Nutzenbewertung als patientenrelevant eingestuft wurden. Allerdings fehlen hierzu die Auswertungen. Können Sie die Gründe für das Fehlen dieser Auswertungen vielleicht in Ihrem einleitenden Statement darstellen? – Die Fragen an die Kliniker würde ich anschließend formulieren.

Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Herr Dr. Ratsch, bitte.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für die einführenden Worte. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Verehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich bedanke mich für die Möglichkeit, im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens einige einleitende Worte zu Brentuximab sagen zu dürfen. Ich möchte Ihnen aber zunächst kurz meine Kollegen vorstellen, die mit mir heute hier sein. Zu meiner Rechten sitzt Frau Dr. Vanessa Stache; sie ist als Medical Advisor bei Takeda für die Lymphomkrankungen zuständig. Zu meiner Linken sitzt Herr Peter Ackermann; er ist Gesundheitsökonom und hat als HTA-Manager maßgeblich die Erstellung des Dossiers verantwortet. Ganz links sitzt Herr Dr. Christoph Müller-Löbnitz; er ist Arzt und hat mit Unterstützung unserer Biostatistik die Analysen und Auswertungen für das vorliegende Dossier betreut. Mein Name ist Dr. Boris Ratsch; ich leite den Bereich Market Access im Geschäftsbereich Onkologie bei Takeda.

Heute sprechen wir über das fünfte Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin mit der Zulassung für erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+-positivem Hodgkin-Lymphom im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD). Damit wurde seit Jahrzehnten wieder ein Wirkstoff in der Erstlinienbehandlung des Hodgkin-Lymphoms zugelassen, und somit durchläuft auch erstmalig ein Wirkstoff in dieser Indikation die frühe Nutzenbewertung.

Die Zulassung basiert auf der randomisierten, direkt vergleichenden Phase-III-Studie ECHELON-1 mit 846 Patienten im Stadium IV. Als primärer Endpunkt war das modifizierte progressionsfreie Überleben definiert, welches das Therapieversagen bzw. den Therapieerfolg repräsentiert. Als Vergleichstherapie diente die Chemotherapie-Kombination ABVD, gegenüber der sich für Patienten im Stadium IV eine bisher in dieser Therapiesituation nicht erreichte Wirksamkeit zeigte. So wurden die Zahl der Todesfälle und das Risiko zu versterben nahezu halbiert – die Hazard Ratio betrug 0,507 –, und das Risiko für ein Therapieversagen reduzierte sich um nahezu 30 Prozent bei einem Hazard Ratio von 0,711.

Die Erstlinienbehandlung des Hodgkin-Lymphoms verfolgt das erklärte Therapieziel der Heilung. Damit einhergehend möchte ich für dieses Verfahren auf zwei Besonderheiten bzw. Fragestellungen hinweisen, die ein kuratives Setting grundlegend von palliativen Settings unterscheiden. Das sind der Nachweis der Heilung und der Zeitpunkt, an dem Risiko und Nutzen einer kurativen Therapie bilanziert werden sollten.

Wie gerade erwähnt, bedeutet Therapieerfolg die anschließende Heilung. Wie lässt sich Heilung im Studienkontext definieren und nachweisen? Die Heilungschancen von Patienten mit einer Neudiagnose Hodgkin-Lymphom in fortgeschrittenen Stadien sind bereits hoch; jedoch sterben nach wie vor Patienten an ihrer Erkrankung. Zudem limitiert das Bleomycin, das in den in Deutschland verwendeten Chemotherapie-Kombinationen ABVD und BEACOPP enthalten ist, deren Einsatz. Die Studie ECHELON-1 ist angetreten, die Heilungschancen durch das ABVD-Regime weiter zu verbessern. Indem das lungentoxische Bleomycin durch Brentuximab Vedotin ersetzt wird, wird die Therapie einerseits effektiver und eröffnet andererseits eine effektivere Behandlung von Patienten, die für Bleomycin ungeeignet sind.

Gelingt in der entscheidenden Erstlinientherapie die Heilung nicht, so sinken die Heilungschancen drastisch. Patienten, die einmal rezidiert sind, haben eine hohe Wahrscheinlichkeit, weitere Rezidive zu erleiden. Wie vom G-BA in der Nutzenbewertung festgestellt, sind Rezidive bei einem potenziell kurativen Therapieansatz patientenrelevant. Diesem Hinweis folgend, haben wir im Rahmen der Stellungnahme drei Analysen zum Endpunkt Rezidive präsentiert, die alle einen statistisch signifikanten Vorteil von Brentuximab Vedotin plus AVD aufzeigen und die Ergebnisse im Gesamtüberleben bestätigen.

Mit Brentuximab Vedotin plus AVD ergibt sich eine statistisch signifikant geringere Rezidivrate im Vergleich zu ABVD; das relative Risiko beträgt 0,65, der p-Wert 0,021. Das rezidivfreie Überleben bei Patienten mit vollständiger Remission ist mit Brentuximab Vedotin plus AVD statistisch signifikant verlängert; die Hazard Ratio betrug 0,643 und der p-Wert 0,031. Die Zeit bis zum Rezidiv bei Patienten mit vollständiger Remission am Ende der Erstlinientherapie ist mit Brentuximab Vedotin ebenfalls statistisch signifikant verlängert: Hazard Ratio 0,554, p-Wert 0,046.

Das Risiko für einen Rückfall und somit auch Todesfall nach Komplettremission ist innerhalb des ersten Jahres nach Therapie besonders groß und von prognostischer Bedeutung. Mit einer Nachverfolgung von mehr als 90 Prozent der Patienten von mindestens zwölf Monaten und einer medianen Nachbeobachtung von 22 Monaten nach Therapieende können die Ergebnisse valide interpretiert werden. Die beobachteten Effekte bei den Rezidiven bestätigen die Aussagekraft des Gesamtüberlebensvorteils, der somit auf der Erhöhung der Heilungschancen von mehr Patienten unter der Brentuximab-Vedotin-Kombinationstherapie als unter der ABVD-Vergleichstherapie beruht.

Die zweite Besonderheit des Verfahrens betrifft Symptomatik und Lebensqualität. Diese sollten sich bei Therapieerfolg gegenüber dem Ausgangswert deutlich verbessern. Welcher Zeitpunkt ist nun maßgeblich, um anhand dieser beiden Kategorien einen Zusatznutzen abzuleiten?

In einer palliativen Situation ist aufgrund der fortschreitenden Erkrankung eine stetige Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der therapie- und erkrankungsbedingten Symptomatik zu erwarten. In einem solchen Setting sind Verschlechterungen normalerweise irreversibel und damit alle Zeitpunkte gleichermaßen relevant. Anders stellt es sich bei einer kurativen Behandlung mit einem begrenzten Behandlungszeitraum dar, so wie es in der Erstlinientherapie des Hodgkin-Lymphoms der Fall ist. Hierbei kommt der Lebensqualität nach Abschluss der Therapie eine weitaus größere Bedeutung zu als derjenigen während der Therapie.

Die Verbesserung der Lebensqualität und der Rückgang der Symptomatik nach Abschluss der Behandlung sind Erfolge der Behandlung des Hodgkin-Lymphoms und das Resultat einer potenziellen Heilung. Der Zeitpunkt neun Monate nach End of Treatment stellt für die Bewertung der Lebensqualität und der Symptomatik aus unserer Sicht den einzigen patientenrelevanten Zeitpunkt dar, der aufgrund ausreichender Rücklaufquoten herangezogen werden kann. Die beobachteten Effekte weisen zu diesem Zeitpunkt keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen mehr auf. Die beobachteten Beeinträchtigungen der Lebensqualität während der Therapie und zum Zeitpunkt End of Treatment stellen nur einen vorübergehenden Schaden dar, der aufgrund der höheren Heilungschancen mit Brentuximab Vedotin plus AVD weitaus niedriger zu bewerten ist.

Die Ergebnisse der ECHELON-1-Studie zeigen, dass sich Symptome und Lebensqualität unter der Therapie mit Brentuximab Vedotin plus AVD nur vorübergehend verschlechterten und keine anhaltenden Beeinträchtigungen auftraten. Unerwünschte Ereignisse, die zu Therapieabbrüchen führten, waren sogar signifikant seltener als im Vergleichsarm, wohingegen im Vergleichsarm irreversible und fatal verlaufende Lungentoxizität auftrat.

In Anbetracht der hohen Heilungschancen sind viele Hodgkin-Lymphom-Patienten bereit, für eine effektivere Therapie vorübergehende Beeinträchtigungen in Kauf zu nehmen. Entscheidend ist für die Patienten die Situation nach Abschluss der Behandlung, und das bedeutet, mit Brentuximab Vedotin plus AVD mit einer höheren Wahrscheinlichkeit geheilt zu sein.

Bezüglich der von Ihnen erwähnten Fragebögen würde ich im Anschluss gerne das Wort an meinen Kollegen übergeben. Ich bedanke mich erst einmal für Ihre Aufmerksamkeit und freue mich auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Ratsch. – Wer macht weiter? – Ja, bitte schön, Herr Ackermann.

Herr Ackermann (Takeda): Die Fragebögen FACIT und FACT wurden aufgrund der fehlenden Validität nicht im Anwendungsgebiet für Patienten im Stadium IV dargestellt. Jedoch wurden die Ergebnisse für die Gesamtpopulation im Rahmen des Clinical Study Reports im Modul V eingereicht. Im Beratungsgespräch mit dem G-BA am 12. Juli 2017 wurde darauf hingewiesen, dass keine Informationen zur Änderungssensitivität und MID identifiziert werden konnten. Dies hat sich seit dem Beratungsgespräch nicht geändert. Es wurden keine neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse zu MID und Änderungssensitivität identifiziert. Daher war aus Sicht von Takeda eine sinnvolle Darstellung nicht möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann stelle ich meine erste Frage an die DGHO. Sie haben in Ihrer Stellungnahme ein bisschen Kritik eingebracht, bezogen auf den Kontroll-Arm und den dort eingesetzten Behandlungsstandard. Daraus leite ich die Frage ab, wie Sie den Stellenwert von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin im Vergleich zu den weiteren vorhandenen Therapieoptionen in der Erstlinie des Hodgkin-Lymphoms einschätzen, insbesondere vor dem Hintergrund der sich gezeigt habenden therapieassoziierten Akut- und Langzeitnebenwirkungen und der Rezidivraten.

Generell wären wir sehr daran interessiert, von Ihnen auch etwas darüber zu hören, wie die Heilungschancen der Patienten in der rezidierten Therapiesituation mit den vorhandenen Behandlungsalternativen aussehen. – Wer möchte sich dazu äußern, Herr Wörmann oder Herr von Tresckow? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange an und würde dann an die Hodgkin-Lymphom-Studiengruppe übergeben. – Vielen Dank für die höfliche Formulierung, dass wir „ein bisschen“ Kritik geäußert haben; dann ist das zu höflich herübergekommen. Wir finden in der Tat, dass es eine außerordentliche – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, nein, es ist nicht zu höflich herübergekommen. Ich wollte es nur höflicher ausdrücken.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir halten es für außerordentlich problematisch, solche Studien durchzuführen, bei denen das Risiko besteht, dass aufgrund eines unterwertigen Vergleichsarms eine neue Substanz gut aussieht, die vielleicht nicht besser ist als das, was wir jetzt schon haben. Es ist eine interessante Strategie; das passt leider zu dem, was wir nachher heute bei Emicizumab diskutieren. Insofern ist es nett von Ihnen, dass Sie das inhaltlich hier zusammengepackt haben.

Wir finden es wirklich schwierig, wenn Standards in Deutschland nicht in den Studien abgebildet werden. ABVD oder AVD ist in Deutschland nicht der Standard für Patienten im Stadium IV, die eine intensivere Therapie tolerieren können. Ganz wesentlich aufgrund der deutschen Daten der deutschen Studiengruppe ist ein anderer Standard mit sehr hohen Heilungsraten etabliert worden. Das ist das BEACOPP_{eskaliert}, und das möchten wir auch nicht unterlaufen. Das heißt, wenn man Brentuximab Vedotin in Deutschland in dieser Gruppe von Patienten etablieren müsste, dann würde man BEACOPP plus BV – Brentuximab Vedotin –

gegen BEACOPP_{eskaliert} vergleichen müssen und hoffen, dass man dann vielleicht auf 100 Prozent Heilungschance kommt.

Aber dass wir hier grundsätzlich das Risiko eingehen, dass Patienten eine nach unserem Standard unterwertige Therapie bekommen und dann ein neues Präparat dazu erhalten, um das zu kompensieren, ist eine interessante Strategie, allerdings nicht evidenzbasiert. Es ist ein Problem des Verfahrens hier. Wenn das Präparat nicht einen Orphan-Drug-Status hätte, dann hätten Sie eine zVT festlegen müssen, die in Deutschland für die fitten Patienten BEACOPP_{eskaliert} hätte heißen müssen. Dann wäre natürlich kein Zusatznutzen herausgekommen; das wäre aber auch das, wie wir das heute erleben würden. Das heißt, in unseren Algorithmen kommt die ABVD oder AVD-plus-Brentuximab-Vedotin-Therapie nicht vor.

Dabei machen wir eine Ausnahme: BEACOPP_{eskaliert} ist giftig, hochtoxisch, und das setzt voraus, dass es in Institutionen gemacht wird, die entsprechend die supportive Therapie leisten können, damit Patienten, wenn sie dann Komplikationen haben, aber vor allem Neutropenien, kurzfristig behandelt werden und nicht eine erhöhte Mortalität entsteht. Das kann in einem Umfeld passieren, wo dies nicht geleistet wird. Deswegen gibt es sicherlich Länder auf der Welt, die nicht BEACOPP_{eskaliert} als Standard definieren, auch deshalb, weil sie die supportive Therapie in diesem Umfang für BEACOPP_{eskaliert} nicht leisten können.

Das hat der pharmazeutische Unternehmer schon aufgenommen, indem er ja auch gar nicht den Zusatznutzen für eine Gesamtentität fordert, sondern nur für die Patienten über 60, die für eine BEACOPP_{eskaliert}-Therapie nicht geeignet sind. Ja, hier ist AVD plus Brentuximab Vedotin eine Alternative. Allerdings gibt es, wenn wir die Daten richtig interpretieren, hier in dieser kleinen Gruppe keinen Überlebensvorteil für Brentuximab Vedotin. Das heißt, auch das, was dann möglich wäre, ist dort ebenfalls nicht abgebildet. Diese Kritik haben wir ziemlich deutlich geäußert.

Die Beantwortung der Frage, was wir sonst heute bei dem Hodgkin leisten können, würde ich gerne an Herrn von Tresckow geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr von Tresckow, bitte.

Herr Dr. von Tresckow (GHSG): Wie schon gesagt, BEACOPP_{eskaliert} ist Standard in Deutschland, sodass wir hier gar nicht beurteilen können, wie gut A+AVD im hypothetischen Vergleich abschneiden würde, weil hier eben kein adäquater Standardarm zur Verfügung steht, wie Herr Wörmann schon sagte. Dem ist jetzt eigentlich nicht viel hinzuzufügen.

Ich möchte aber noch auf Ihre zweite Frage antworten. Sie hatten gefragt, wie heute der Stand in der Zweitlinientherapie ist. Da muss man sagen, dass bei jungen, Hochdosis-Chemotherapie-fähigen Patienten ungefähr 50 bis 60 Prozent der Patienten geheilt werden können. Diejenigen, bei denen das nicht gelingt, haben auch heute, in 2019, in der Regel eine palliative Prognose. Das heißt also, dass bei den jungen Patienten ungefähr 50 Prozent derer, die rezidivieren, im Endeffekt dann auch an der Erkrankung sterben. Bei den älteren Patienten sieht es noch etwas schlechter aus. Sie sind ja in den allermeisten Fällen nicht der Hochdosis-Chemotherapie zuzuführen. Wenn sie rezidivieren, dann ist die Prognose in der Langzeit in den meisten Fällen palliativ.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Möchte der pU etwas zur Kritik sagen?
– Ja, Frau Stache bitte, dann Herr Kuhn.

Frau Dr. Stache (Takeda): Die Studie war als globale Studie geplant und ist auch als globale Studie durchgeführt worden; deswegen kommt der Vergleichsarm ABVD zustande. Wir stimmen aber damit überein, dass das in den deutschen Leitlinien anders abgebildet wird als in vielen anderen Ländern, auch anders als in vielen europäischen Ländern, und dass für die unter 60-Jährigen eskaliertes BEACOPP für Patienten im fortgeschrittenen Stadium der Standard ist. – Damit würde ich an meinen Kollegen Herrn Ratsch übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Ratsch.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Ich würde gerne nochmals etwas zu den Versorgungsanteilen und zur Zielpopulation sagen. Verfahrenstechnisch berufen wir uns hier auf die gesamte Studie, das heißt, alle Patienten in der ITT, und für diese Studie haben wir – das ist hier vielleicht gerade eben falsch herübergekommen – sehr wohl einen geringen Zusatznutzen proklamiert, das heißt, für die gesamte Studie.

Die Darstellung der Patienten über 60 Jahre bildet den Versorgungsanteil ab, den wir erwarten. Wir sehen also und erwarten keinen Einsatz der neuen Kombination AVD plus Brentuximab bei den Patienten, die für BEACOPP geeignet sind; da stimmen wir also mit den Fachgesellschaften absolut überein. Wir sehen aber den Einsatz bei Patienten, die heute ABVD bekommen könnten, allerdings sicherlich nicht bei allen – es wird weiterhin eine Patienten-Arzt-individuelle Therapieentscheidung bleiben –, sehen aber auch die Notwendigkeit, Patienten eine Therapieoption zur Verfügung zu stellen, die Bleomycin-frei ist und effektiver für Patienten, die weder für BEACOPP noch für ABVD geeignet sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt noch Herr Müller-Löbnitz.

Herr Dr. Müller-Löbnitz (Takeda): Ich wollte hier noch kurz etwas zu den Ergebnissen für die älteren Patienten sagen. Es ist richtig, dass bei den älteren Patienten die Ergebnisse nicht statistisch signifikant zugunsten von Brentuximab Vedotin plus AVD waren. Aber es gab beim Gesamtüberleben auch ein Hazard Ratio, das deutlich zugunsten von Brentuximab Vedotin ausfiel. Das heißt, der Effekt war mit der Gesamtpopulation vergleichbar. Allerdings war er nicht statistisch signifikant, weil es sich um eine relativ kleine Subgruppe handelte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Kuhn und Frau Müller. – Herr Kuhn, bitte.

Herr Kuhn: Ich habe eine Rückfrage an den pharmazeutischen Unternehmer. Das, was Sie gerade gesagt haben, kommt mir doch ein wenig widersprüchlich vor. Sie sagen zwar, Sie gingen im deutschen Versorgungsalltag nicht davon aus, dass Patienten, die für BEACOPP_{eskaliert} infrage kommen, mit A+AVD, also mit Ihrem Produkt, behandelt werden; aber gleichzeitig reklamieren Sie trotzdem auch für diejenigen Patienten, die für BEACOPP_{eskaliert} infrage kommen, einen geringen Zusatznutzen. Auf welcher Basis, medizinisch betrachtet, reklamieren Sie dann diesen geringen Zusatznutzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Ratsch.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Ich glaube, wir müssen die Studie noch einmal in den globalen Kontext setzen. Im globalen Kontext ist ABVD sicherlich die am meisten verwendete Chemotherapie-Kombination in der Erstlinientherapie des Hodgkin-Lymphoms. Das gilt auch für Europa, auch für Länder, die einen relativ guten Versorgungsstandard haben. In Deutschland ist das, wie wir jetzt hier schon ausführlich dargestellt haben, anders.

Die Studie ist aber nicht gepowert, um Ergebnisse in kleinen Subgruppen zu zeigen, also auch nicht für Patienten über 60 Jahre, die in dieser Studie nur 14 Prozent ausgemacht haben. Dementsprechend haben wir uns nicht auf diese Subgruppenanalyse begeben können, um von hier für diese Patienten einen Zusatznutzen abzuleiten. Deswegen berufen wir uns darauf, den Zusatznutzen für die Gesamtpopulation hier im Rahmen des Verfahrens zu claimen.

Herr Kuhn: Das hat meine Frage nicht beantwortet. Meine Frage bezog sich auf die jüngeren Patienten, die hier – das haben wir ja gerade gehört – mit BEACOPP_{eskaliert} behandelt würden und für die Sie in Ihrem Dossier einen Zusatznutzen reklamieren. Auf welcher Basis reklamieren Sie diesen Zusatznutzen? Welche klinischen Ergebnisse bestätigen, dass A+AVD einen Vorteil hat, der einen Zusatznutzen für diese Patienten rechtfertigt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ratsch.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Der Effekt des Überlebens in der Gesamtpopulation, in der Population ITT Stadium IV, rechtfertigt einen geringen Zusatznutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay? – Jetzt habe ich Frau Müller, Frau Jacobs und Herrn Eyding. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe auch zunächst fast methodische Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Die erste Frage ist: Es handelt sich ja in der Studie mit 3 und 6 Prozent Todesfällen doch um relativ wenig Todesfälle. Ich spreche jetzt bewusst nicht von unreifen Daten, weil die Nachbeobachtungszeit mit knapp unter zwei Jahren nicht so kurz war; aber es sind relativ wenige Todesfälle. Deshalb ist meine Frage: Wann ungefähr erwarten Sie reifere Daten zum Gesamtüberleben aus der ECHOLON-1-Studie?

Meine zweite Frage bezieht sich auf Folgendes: Sie haben den Endpunkt DFS so operationalisiert, dass Sie den lymphombedingten Tod und nicht die Todesfälle insgesamt herangezogen haben, wenn ich das richtig verstanden habe. Vielleicht könnten Sie dazu noch ausführen, weil das eine etwas ungewöhnliche Operationalisierung ist, ob Sie das hier für geeignet halten.

Meine dritte methodische Frage bezieht sich auf die Lebensqualitäts- und Morbiditätsdaten, wo sich ja zum Zeitpunkt „End of Treatment“ Nachteile und zum späteren Zeitpunkt in zwei Skalen Vorteile gezeigt haben, neun Monate später. Hier haben wir die Mittelwertdifferenzen bei EORTC QLQ-C30. Da möchte ich einfach noch einmal von Ihnen hören – ich glaube, Sie haben Hedges' g mit der Stellungnahme nachgereicht –, inwiefern Sie hier die Mittelwertdifferenzen für eine geeignete Operationalisierung halten. Die Problematik ist ja, dass in Hedges' g nur sehr große Unterschiede reißen. Dazu würde ich auch gern noch einmal etwas hören.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ackermann, bitte.

Herr Ackermann (Takeda): Eine weitere OS-Analyse und die finale OS-Analyse ist nach 112 Todesfällen geplant. Diese erfolgt vier bis fünf Jahre nach dem letzten Einschluss des Patienten. Wir haben gesehen, dass die Eventrate verlangsamt ist und wir mit einem finalen Datenschnitt nicht vor dem vierten Quartal 2021 rechnen können. Leider können wir in diesem Rahmen keinen genauen Zeitpunkt nennen.

Frau Dr. Müller: Das wären dann auch nur ungefähr 10 Prozent, insgesamt, also in beiden Armen, 112 Ereignisse von der Gesamtstudie. Ist das richtig?

Herr Ackermann (Takeda): Korrekt.

Frau Dr. Müller: Das hängt mit der guten Prognose zusammen, aha.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller-Löbnitz für den Rest.

Herr Dr. Müller-Löbnitz (Takeda): Ich will jetzt zum Endpunkt „Krankheitsfreies Überleben“ Stellung nehmen. Wir haben das ursprünglich im Dossier so operationalisiert, wie das von der Studienmethodik vorgesehen war. Da war eben der lymphombedingte Tod vorgegeben, und das wollten wir auch ursprünglich nicht ändern. Wir haben dann anhand Ihrer Nutzenbewertung gesehen, dass Sie das gerne etwas anders hätten, und zwar alle Todesfälle. Diese Analyse haben wir dann durchgeführt und mit der Stellungnahme eingereicht. Die Ergebnisse haben sich dadurch nicht wesentlich verändert; sie sind vergleichbar.

Der nächste Punkt sind die Lebensqualitätsfragebögen. Die Analyse der Lebensqualitätsfragebögen war eine gewisse Herausforderung; denn wir haben überlegt, da zum Beispiel MID-Analysen zu machen als Zeit bis zur Verschlechterung. Das hätte man machen können; das hätte aber nicht abgebildet, dass in fast allen Parametern nach Therapieende eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität sowohl im Vergleich zu der Zeit unter der Therapie als auch zum Ausgangswert, also vor Therapie, stattfand, was ja wiederum eine Konsequenz der Heilung darstellt. Das hätte man damit nicht darstellen können; deswegen haben wir es nicht gemacht.

Wir haben in anderen Verfahren gesehen, dass die Zeit bis zur Verschlechterung vor allen Dingen dann relevant war, wenn es eine palliative Situation war und sich eine kontinuierliche Verschlechterung zeigen ließ. Dann wurde immer auch kritisiert, dass dann, wenn der Patient sich zwischendurch wieder bessern kann, die Zeit bis zur Verschlechterung nicht relevant war.

(Frau Dr. Müller: Genau!)

Deswegen haben wir uns entschlossen, deskriptiv darzustellen, wie das verlaufen ist, und das halten wir für transparent und offen. Was allerdings am Ende gefehlt hat, waren die Hedges' g; die haben wir dann im Stellungnahmeverfahren nachgereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu eine Frage, Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Gut. Sie haben das jetzt damit begründet, dass ein späterer Zeitpunkt da nicht berücksichtigt wird oder nicht in dem Maße einfließt. Das ist sicherlich richtig. Aber

würden Sie mir zustimmen, dass eigentlich für die EORTC-QLQ-C30-Bögen eine Time-to-Event-Auswertung doch ein übliches Vorgehen ist? Wäre es nicht eventuell möglich gewesen, beides vorzulegen, also sowohl die Time-to-Event-Auswertung, wie Sie sagen, beim dritten Event erstmals, was ja auch für den Patienten wichtig ist, als auch Auswertungen, die nun den Verlauf lange nach Therapieende abbilden? Wir waren also etwas überrascht über diese Auswertungsstrategie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller-Löbnitz.

Herr Dr. Müller-Löbnitz (Takeda): Für uns war ein wichtiger Punkt, der auch zu diskutieren ist: Welcher Zeitpunkt ist für die finale Beurteilung der Lebensqualität relevant? Im Gegensatz zu anderen onkologischen Therapien handelt es sich ja hier um keine Therapie, die quasi bis zur Progression oder lebenslang geführt wird, sondern es handelt sich um eine überschaubare Spanne, und anschließend ist die Therapie auch wirklich zu Ende. Wenn es gut geht – das ist ja bei vielen Patienten auch so passiert –, dann ist der Patient geheilt. Danach ist die Lebensqualität dann ganz normal. Für uns war entscheidend, zu zeigen, dass als Effekt der Heilung hinterher eine sehr gute Lebensqualität stand. Dass der Patient natürlich während der Therapie gewisse Lebensqualitätseinschränkungen hat, ist ja bei vielen onkologischen Therapien der Fall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Na gut, dann werde ich mich jetzt noch mal an die Fachgesellschaften wenden, wie sie diese Auswertungsmethodik und auch die Relevanz von Nebenwirkungen unter der Therapie bei Hodgkin-Patienten im Vergleich zu der Lebensqualität und Morbidität neun Monate nach Therapieende einschätzen: Ist es relevant für die Patienten, wie es ihnen während dieser bekannterweise sehr nebenwirkungsreichen und heftigen Therapie geht, oder würden Sie primär den Zeitpunkt ein paar Monate nach Therapieende betrachten?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir stimmen Ihnen zu und können die Kritik gut nachvollziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Frau Jacobs, Herrn Eyding und Herrn Kuhn.

Frau Dr. Jacobs: Wir haben zwei Fragen zu den nachgereichten Daten. Die erste Frage bezieht sich noch einmal auf den EORTC QLQ-C30. Wir haben uns die Hedges'-g-Auswertungen und die dazugehörigen Analysen mit dem linearen gemischten Modell angesehen. Dabei ist uns aufgefallen, dass das Modell, das für die Analysen für die Stellungnahme verwendet wurde, sich von den Auswertungen, die mit dem Dossier eingereicht wurden, etwas unterscheidet. Das können Sie auch in den Ergebnissen zu den Least Square Mean Differences sehen. Können Sie kurz erläutern, worin die Unterschiede bestehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Müller-Löbnitz, Sie müssen.

Herr Dr. Müller-Löbnitz (Takeda): Die Unterschiede liegen vor; das ist uns auch aufgefallen. Da wurde ein etwas anderes Modell verwendet, und zwar wurden in den ursprünglichen Auswertungen alle Zeitpunkte als Einflussfaktoren verwendet, während in den in der Stellungnahme präsentierten Analysen nur die Zeitpunkte EoT und neun Monate nach EoT als Einflussfaktoren verwendet wurden. Dadurch kommt es zu kleineren Abweichungen im hinteren Kommabereich. Das haben wir auch gesehen, aber das halten wir jetzt nicht für relevant. Dadurch entsteht auch keine neue Aussage. Aber das ist passiert, das stimmt.

Frau Dr. Jacobs: Ja, danke; dann haben wir das richtig verstanden. Das bedeutet einfach nur auch, dass Ihre nachgereichten Hedges'-g-Werte nicht unbedingt zu den Effektschätzern passen, die Sie mit dem Dossier eingereicht haben. Aber Sie haben ja auch die Effektschätzer mit dem neuen Modell nachgereicht. Okay.

Dann habe ich noch eine Verständnisfrage zu den Folgetherapien. Sie haben in Tabelle 5 der Stellungnahme die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Folgetherapie und die Angaben zur Art der Folgetherapien präsentiert. Wir haben die Frage, ob sich die Art der Folgetherapien auf die erste Folgetherapie bezieht oder ob alle Folgetherapien in Tabelle 8 abgebildet sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller-Löbnitz.

Herr Dr. Müller-Löbnitz (Takeda): Wir haben eine Tabelle eingereicht, in der alle Folgetherapien enthalten sind. Deswegen ist auch die Gesamtzahl der Therapien höher als die Zahl der Patienten. Wir haben eine zweite Tabelle mit der zweiten Folgetherapie eingereicht. Darin stimmt dann die Zahl der Folgetherapien mit der Zahl der Patienten überein, weil jeder Patient nur eine zweite Folgetherapie kriegen konnte; das ist klar. Aber in dem ersten Tableau sind alle Folgetherapien aufgeführt. Deswegen konnte ein Patient da mehrmals erscheinen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Jacobs.

Frau Dr. Jacobs: Also, verstehe ich das richtig? In Tabelle 8 sind jegliche Folgetherapien, erste, zweite, dritte, wie auch immer,

(Herr Dr. Müller-Löbnitz [Takeda]: Ja!)

Aufgelistet, in Tabelle 9 nur die zweite Folgetherapie. Gab es auch dritte Folgetherapien?

Herr Dr. Müller-Löbnitz (Takeda): Genau, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Eyding und dann Herr Kuhn.

Herr Eyding: Ich habe ebenfalls drei Fragen. Im Anschluss beginne ich erst einmal mit den Symptom Lebensqualität. Ich kann ja verstehen, dass man sagt, in der kurativen Situation kommt es am Ende darauf an, was sozusagen in der kurativen Phase passiert. Aber da kann man natürlich die negativen Effekte während der Behandlung nicht unter den Tisch fallen lassen. Eine Möglichkeit, das zu adressieren, bestünde ja darin, irgendeine Art von Nettoauswertung über die Zeit zu machen, also eine AUC oder ein MMRM. Gibt es solche Daten? Das hätte auch den Vorteil, dass man sozusagen die Beobachtungsdauer explizit mit

einbezieht und bei längerer Beobachtungsdauer sowie Nivellierung über die Zeit und das entsprechend längere Überleben auch sehen würde, wie sich das insgesamt verhält. Gibt es solche Auswertungen?

Herr Ackermann (Takeda): Solche Auswertungen wurden leider nicht gemacht.

Herr Eyding: Gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht haben wir uns zur Lebensqualität zu kurz geäußert. Es gibt ja gerade von der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe inzwischen Auswertungen zur Lebensqualität dieser Patienten über zehn und 15 Jahre; das ist ein Riesenthema, grundsätzlich. Wir haben unter anderem festgestellt, dass bei den Patienten, die BEACOPP_{eskalier} bekommen haben, nach zehn, 15 Jahren soziale, unter anderem finanzielle Probleme bei den jüngeren Patienten im Vordergrund stehen, weil sie gegenüber anderen, die einen Beruf oder Ausbildung/Studium machen, schlechter gestellt sind und hinterher deutlich schlechter gestellt sind.

Insofern wäre durchaus auch Raum für eine Therapie, die vielleicht weniger aggressiv wäre, die also initial hohe Wirksamkeit, aber langfristig weniger Nebenwirkungen hätte. Insofern ist das ein großes Thema, ebenso die Fertilitätsbeeinträchtigung, die aktuell gerade diskutiert wird. Unter aggressiver Chemotherapie BEACOPP_{eskalier} ist das fast die Regel, ein großes Thema. Denkbar ist, dass eine weniger aggressive Therapie das nicht bewirken würde. Insofern sehen wir durchaus Raum für weniger aggressive Therapien, auch für eine Deeskalation dieser Strategie. Sie haben es mitbekommen: Im Rahmen der Hodgkin-Studiengruppe ist das PET-adaptierte Design inzwischen etabliert worden, sodass man weniger Kurse braucht, nicht mehr acht oder sechs Kurse, sondern vielleicht bei denjenigen die gut ansprechen, nur vier, auch um die Langzeittoxizität zu senken.

Grundsätzlich: Ich glaube, die Fragen, die hier von beiden Seiten kommen, sind absolut relevant. Natürlich wäre das potenziell auch ein langfristiges Studienziel, bei Äquieffektivität weniger Langzeitnebenwirkungen zu haben und gerade jüngere Patienten langfristig besserzustellen. Insofern glaube ich, dass die Fragen absolut und hoch relevant sind.

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

Herr Eyding: Jetzt sehen wir im Trend, wenn man es zusammenfasst, tendenziell eher noch negative Ergebnisse, was sich möglicherweise mit längerer Nachbeobachtung noch weiter ausnivelliert. Aber wir haben eben die negativen Effekte in der Behandlungsphase und keinen wesentlichen Unterschied in der Nachbeobachtungszeit, die wir bis jetzt haben. Insofern wäre das tatsächlich interessant.

Dann habe ich eine Frage zum mPFS, also zu dem primären Endpunkt der Studie. Sie haben ja, wenn ich das richtig verstanden habe, die Patienten, die einen Wechsel der Frontline-Therapie während der Frontline-Therapie bekommen haben, nicht als Therapieversagen oder als Event für diesen Endpunkt gewertet. Erste Frage: Warum ist das so, ist das nicht auch ein Therapieversagen? Die zweite Frage dazu: Was ist damit passiert, sind die Patienten unter Risiko geblieben, oder sind die zensiert worden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Ackermann.

Herr Ackermann (Takeda): Die Patienten, die nach Zyklus 2 auf eine mögliche Alternativtherapie umgestiegen sind, wurden weiterverfolgt. Sie wurden nicht zensiert, sie wurden auch nicht als Event gewertet.

Herr Eyding: Okay, danke. – Dann noch eine Frage zu der Interimsanalyse. Sie haben ja dieses ursprüngliche Patientenkollektiv von 1.040 auf 1.240 Patienten erhöht. Dazu, wie das passiert ist, wird wenig gesagt; zumindest habe ich es nicht gefunden. Es wird davon gesprochen, es sei nicht aus Studieninformationen abgeleitet worden, die Fallzahlen zu erhöhen, sondern aus externen Informationen, sodass das insgesamt relativ unkritisch gesehen werde. Welche externen Informationen waren das?

Außerdem wird davon gesprochen, dass Sie natürlich, weil es eine Interimsanalyse ist, eine alpha-spending function eingesetzt haben; aber es wird nirgendwo berichtet, wie die Alpha-Fehler eigentlich gesetzt worden sind. Worauf haben Sie bei dieser Interimsanalyse für OS eigentlich getestet? Geschah das auf Überlegenheit oder auf Nichtüberlegenheit? Wie sehen denn die Alpha-Fehler aus? Was wäre denn signifikant gewesen bei dieser Interimsanalyse, und was ist der finale p-Wert, den Sie nominal bei der finalen Analyse erreichen müssen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte das machen? – Herr Ratsch.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Wenn Sie jetzt sagen, dass Sie all diese notwendigen Informationen nicht in den Unterlagen gefunden haben, wo ich sie ebenfalls erwartet hätte und worauf ich mich auch verlassen habe, dann können wir probieren, das nachzureichen. Mit „probieren“ meine ich: Wir von unserer Seite werden unser Bestes geben, müssen aber mit der globalen Biostatistik darüber sprechen. Wir können das alles nachreichen.

Ich sehe hier an dieser Stelle allerdings auch keinen Grund zur Sorge. Ich kann mir nicht vorstellen, dass hier substanzielle entscheidende Fehler gemacht worden sind, da die Substanz bei der FDA und der EMA ja zur Zulassung gekommen sind. Ich gehe davon aus, dass das entsprechend auch dort geprüft wurde.

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

(Frau Dr. Müller: Dazu habe ich eine kleine Nachfrage!)

– Ja, gut, dann würde ich Sie vorlassen, bevor dann Herr Kuhn kommt.

(Zuruf von Frau Dr. Müller)

– Ja, gut, dann lässt Herr Kuhn Sie noch vor. Dann stellen Sie die zwei Fragen, und anschließend kommt Herr Kuhn.

Frau Dr. Müller: Ich habe nur noch mal eine Frage zu dem, was eben von Herrn Eyding angesprochen wurde, zu den Bedingungen der alpha-spending function und dazu, wie Sie das gerechnet haben. Da geht es ja um multiples Testen, um die Frage, dass man sozusagen eine Alpha-Korrektur für multiples Testen vornimmt. Sehe ich das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ratsch.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Vom Grundsatz verstehe ich die Frage schon. Weil aber die Detailinformationen nicht da sind – Es wird dann natürlich zuerst – aber ich glaube, das

steht auch wirklich überall drin – auf mPFS getestet, danach auf OS, und zur finalen Analyse wird nur noch für OS getestet.

Frau Dr. Müller: Okay, gut. Dabei geht es darum, ob man powert; aber Ihr primärer Endpunkt war ja das mPFS, nicht das Overall Survival.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Mit dem mPFS wurde auch die Fallzahlberechnung gemacht. Das ist das, was ich aus den Unterlagen ersehe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann dazu noch mal Herr Eyding.

Herr Eyding: Ich finde das ja bezüglich der OS-Daten durchaus nicht ganz irrelevant; denn, wenn ich das richtig sehe, ist die Ereigniszahl durch diese Interimsanalyse nicht verändert worden, weil das ja offensichtlich von extern gekommen ist. Sie können jetzt auch nicht sagen, was eigentlich die externen Informationen waren, die nahegelegt haben, die Fallzahl von 1.040 auf 1.240 zu erhöhen.

Insgesamt wird dies natürlich die finale Analyse auch ändern, im Vergleich zu dem, was Sie in die Studie hineingesteckt haben, weil jetzt noch mehr frühe Todesfälle vor allem bewertet werden und weniger späte Todesfälle. Sie haben jetzt 112 Todesfälle von 1.240 Patienten, und ursprünglich waren es 1.040 Patienten. Das heißt, der Anteil der Todesfälle, die zu der Power führen, mit der Sie die Studie auswerten, ist im Verhältnis zur eingeschlossenen Zahl der Patienten noch einmal gesunken. Das heißt, es werden noch mehr frühe Todesfälle sozusagen den Effekt tragen, was eine Änderung der Hypothese ist. Insofern ist das nicht ganz irrelevant.

Ich habe gerade noch eine Frage vergessen. Sie haben die Sample Size auf 1.240 erhöht, aber insgesamt dann doch 1.334 Patienten, also nochmals 94 Patienten mehr, eingeschlossen. Warum ist das passiert? Wieso ist da nicht nach 1.240 Patienten Schluss gemacht worden? Die Patienten kosten Geld. Ich will am Ende nur sichergehen, dass das so gemacht worden ist, wie es da steht, dass nämlich wirklich keiner der beteiligten Entscheidungsträger in die Daten geguckt hat und man nicht gesehen hat, dass es möglicherweise bessere Effekte gibt, wenn man sich frühe Todesfälle anguckt. Sind also alle Beteiligten, die die Entscheidung gefällt haben, für diese Entscheidung verblindet gewesen? Ich empfinde das hier an dieser Stelle als ein bisschen intransparent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ratsch.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Ich würde gerne, bevor ich die letzte Frage beantworte, noch zu einem Punkt Stellung nehmen, nämlich zu den frühen Todesfällen.

Wir sehen in dieser Studie den Fakt, dass die meisten Todesfälle lymphombedingt sind; das heißt, sie sind krankheitsassoziiert. Die Todesfälle treten vielleicht im Verhältnis zu Zeitfenstern, mit denen wir uns normalerweise beschäftigen, bei denen wir sagen, bei fünf Jahren oder bei zehn Jahren haben wir reife OS-Daten, dann wissen wir, ob ein Patient geheilt ist, ob er Langzeitüberlebender einer Krebstherapie oder einer Krebserkrankung ist. In diesem Fall, beim Hodgkin-Lymphom, treten die meisten Rezidive im ersten Jahr nach der Erstlinienbehandlung auf, danach noch einmal relativ viele Rezidive im zweiten Jahr nach Ende der Behandlung, und anschließend lässt dies nach. Nach fünf Jahren haben wir – so

entnehmen wir es auch den Leitlinien – eigentlich kaum noch Todesfälle, die aufgrund von Rezidiven oder eben entsprechender Erkrankung folgen.

Ich habe es im Eingangsstatement gesagt: Wir haben 90 Prozent der Patienten in dieser Studie nach Ende der Behandlung, also nach sechs Monaten Behandlung, anschließend noch zwölf Monate weiterverfolgt. Diese Patienten haben ein relativ geringes Risiko – es ist noch da –, ein Rezidiv zu bekommen. Im Median wurden alle Patienten der Studie 22 Monate weiterverfolgt. Das heißt, wir bewegen uns jetzt hier schon auf das zweite Jahr zu und haben damit diese kritische Phase der Rezidive überwunden. Je länger diese Phase dauert, desto wahrscheinlicher ist es, dass die Patienten geheilt sind. Wir können Ihnen nicht die Heilungsraten zu bestimmten Zeitpunkten sagen; das geht aufgrund der Analysemethode nicht. Aber wenn man die Raten grob überschlägt, sind wir hier im Bereich von 70 Prozent der Patienten, die im ABVD-Arm kein Rezidiv erlitten haben, und ebenso in etwa 6 Prozent weniger – – Also, 70 Prozent im Brentuximab-plus-AVD-Arm und ungefähr 6 Prozent weniger in dem anderen Arm.

Bezüglich der Thematik, dass wir jetzt 1.334 Patienten in der Studie haben: Wir haben eine globale Studie, die in 218 Zentren weltweit durchgeführt worden ist. Wenn da das Rekrutierungsziel erreicht ist und Sie Stopp sagen, dann läuft noch Rekrutierung im Hintergrund. Da sind Patienten gescreent worden, da finden gerade Einschlüsse statt. Man kann nicht auf der ganzen Welt innerhalb einer Minute oder eines Tages sagen: So, jetzt ist die Studie dicht. Dadurch kommt es noch zu einer Rekrutierung von etwas mehr Patienten.

Folgendes kann ich mit ganz großer Sicherheit sagen: Da hat keiner vorher in die Daten geguckt und hat gesagt: Ach, na ja, komm, ein paar mehr Patienten, die nehmen wir auch noch mit hinein. – Das ist mit absoluter Sicherheit nicht passiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nochmalige Nachfrage Herr Eyding, dann Herr Kuhn und Frau Müller.

Herr Eyding: Ein ganz kurzer Kommentar: Meines Erachtens sind 50 Prozent Überrekrutierung schon eine Menge. Sie hatten 200 geplant, und jetzt haben Sie fast 300 mehr randomisiert. Der Bremsweg erscheint mir trotzdem ziemlich lang. Die Frage mit den frühen Todesfällen: Ein Todesfall macht hier den Unterschied zwischen nominaler Signifikanz und Nichtsignifikanz im Testarm aus. Insofern ist das schon ganz relevant. Wir reden nicht über riesengroße Effekte; dann wäre das sicherlich nicht besonders relevant. Aber hier schrappen wir ganz knapp an der Signifikanz entlang.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ratsch dazu.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Ich würde gern einmal ganz kurz widersprechen. Also, wir haben hier nicht 50 Prozent Überrekrutierung. Wir haben einen Unterschied von 1.240 zu 1.334. Ich glaube, das kann hier jeder selber zusammenrechnen: Das sind keine 50 Prozent.

Beim zweiten Punkt waren wir gerade bei diesem einen Patienten. Wir haben hier einen signifikanten Überlebensvorteil, der nicht auf irgendwelchen zufälligen Ereignissen beruht, weil er dann nicht signifikant wäre. Das ist, glaube ich, auch klar. Die Konfidenzintervalle sind in einem Bereich, bei dem wir hier von einem geringen Ausmaß des Zusatznutzens sprechen. Also, wir haben auch hier – klar, auf niedrigem Niveau – einen Unterschied

zwischen 3 und 6 Prozent absolut. 3 Prozent, das ist eine Halbierung der Todesfälle, und die meisten davon sind lymphombedingte Todesfälle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Herr Müller-Löbnitz, dann Herr Kuhn und danach Frau Müller.

Herr Dr. Müller-Löbnitz (Takeda): Ich möchte darauf hinweisen, dass in der Kaplan-Meier-Darstellung des Gesamtüberlebens ein lang anhaltendes Plateau erreicht wurde. Das heißt, der Unterschied ist zwar nicht sehr groß, aber er hält sehr lang an, und der Überlebenszeitgewinn für den einzelnen Patienten ist groß.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kuhn und dann Frau Müller.

Herr Kuhn: Ich habe noch zwei Fragen zu einem anderen Themenkreis, und zwar zu unerwünschten Ereignissen, zuerst eine Frage an die Kliniker und dann an Sie. In der Studie ECHOLON-1 war unabhängig vom Alter die Gabe von ABVD über sechs Zyklen vorgesehen. Das heißt, auch Bleomycin musste bei allen Patienten prinzipiell über sechs Zyklen gegeben werden. Meines Wissens – dies ist die Frage an die Kliniker – ist das für einen Teil der Patienten nicht der Standard; da würde man mit Bleomycin eigentlich früher, nach zwei Zyklen aufhören, in der Regel toxisitätsadaptiert. Die Frage an die klinischen Experten lautet, ob das tatsächlich so ist.

Die Frage an den pU: Wurde der Abbruch von Bleomycin zu Zyklus 2 oder später als Therapieabbruch bei den unerwünschten Ereignissen gewertet, wenn zuvor ein pulmonales Ereignis aufgetreten war?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Jawohl, Herr von Tresckow.

Herr Dr. von Tresckow (GHSG): Zur Frage nach Bleomycin muss man nochmals darauf hinweisen, dass bei uns BEACOPP_{eskaliert} der Standard ist, sodass sich bei den meisten Patienten die Frage gar nicht stellt. Wenn man jetzt aber ABVD machen würde, dann wird international in der Regel PET-adaptiert behandelt. Das bedeutet, nach zwei Zyklen wird ein PET gemacht. Wenn das wie in 80 Prozent der Fälle negativ ist, was in dieser Studie der Fall ist, die im *New England Journal of Medicine* publiziert wurde, dann wird das Bleomycin weggelassen, sodass 80 Prozent der Patienten nur zwei Zyklen Bleomycin bekommen.

Wir haben daraus abgeleitet, dass wir bei Patienten über 60 Jahre grundsätzlich empfehlen, nur zwei Zyklen Bleomycin zu geben, und dies in einer individuellen Abwägung; denn sollte das PET positiv sein, kann man bei den über 60-Jährigen nicht auf BEACOPP eskalieren, so wie es in dieser Studie, von der ich eben geredet habe, gemacht wurde. Natürlich ist es aber so, dass die ECHOLON-Studie geplant wurde, als die RATHL-Studie noch keine Ergebnisse abgeworfen hatte, also in der Vor-RATHL-Zeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Ratsch.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Auf der einen Seite komme ich noch auf den Teil der Frage zu den Therapieabbrüchen zurück: Ja, die Bleomycin-bedingten Therapieabbrüche sind mit enthalten; das ist richtig. Auf der anderen Seite würde ich gerne ergänzen, dass wir ja auch Neutropenie-bedingte Probleme bei der Brentuximab-plus-AVD-Behandlung haben, denen im Rahmen der Studie und gegen Ende der Studie begegnet wurde, indem man eine G-

CSF-Prophylaxe eingeführt hat. Durch diese G-CSF-Prophylaxe sind insbesondere die neutropenischen Nebenwirkungen deutlich heruntergegangen. Wir haben eine kleine Auswertung dazu auch im Dossier dargestellt. Davon kann man final nichts ableiten. Man kann aber ganz klar erkennen, dass es hier einen positiven Trend gibt. Das heißt, in der Realität gehen wir davon aus, dass wir auch eine Überschätzung der Häufigkeit und der Schweregrade der unerwünschten hämatologischen Ereignisse gegenüber dem haben, was wir vielleicht dann im Behandlungsalltag sehen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kuhn, ist das okay?

Herr Kuhn: Genau. – Ich habe noch eine kleine Frage zu den unerwünschten Ereignissen. Ich würde gern die Effekte, die man hier bei den unerwünschten Ereignissen und bei der Lebensqualität sieht, ein bisschen einzuordnen versuchen. Wir haben es ja hier nicht mit einem Vergleich Brentuximab ohne andere Therapie zu tun, sondern Brentuximab wird zusätzlich zu einem Background-Schema – so nenne ich das jetzt einmal – aus einem Vincaalkaloid, einem Alkylator und einem Anthrazyklin eingesetzt, und zudem wird es noch head-to-head mit einem weiteren Zytostatikum verglichen, nämlich dem Bleomycin, und alle diese Therapien führen ja bekanntermaßen zu Nebenwirkungen. Deswegen hat mich schon sehr überrascht, dass der Effekt bei Brentuximab Vedotin in der Kombination fast zu 50 Prozent mehr schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen geführt hat, obwohl der Background schon so toxisch zu erwarten ist.

Dasselbe gilt auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Auch da würde man erwarten, dass bei den Patienten, die schon eine intensive Chemotherapie bekommen, ohnehin eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität und damit auch wenig Raum für weitere Verschlechterung besteht. Aber trotzdem führt Brentuximab Vedotin zusätzlich zu AVD im Vergleich zu Bleomycin zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verschlechterung bei der Rollenfunktion, bei der körperlichen Funktion und bei der sozialen Funktion. Vielleicht können Sie auch in diesem Lichte noch einmal kurz einordnen, wie Sie das einschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte das beantworten? – Frau Stache.

Frau Dr. Stache (Takeda): ABVD wird ja bei Patienten eingesetzt, die für BEACOPP nicht geeignet sind. Daran sehen wir schon, dass ABVD weniger Nebenwirkungen hat als BEACOPP, sowohl von den akut toxischen Nebenwirkungen im hämatologischen Bereich als auch bei Langzeittoxizitäten. Das heißt, mit ABVD haben wir es mit einem für eine Polychemotherapie relativ verträglichen Regime zu tun.

Zu der Kombination von zwei Stoffen aus der Vincaalkaloid-Familie ist vielleicht noch hinzuzufügen, dass das in einer Phase-I-Studie geprüft wurde. In dieser Phase-I-Studie wurden 26 Patienten mit A+AVD bereits behandelt; da sahen wir keinen erhöhten Grad beispielsweise von febrilen Neutropenien. Daher haben wir mit der Phase-III-Studie so weitergemacht.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir sind nicht ganz so überrascht über diese Ergebnisse. Wir kennen ja Brentuximab Vedotin aus der Monotherapie des Rezidivs und auch aus der Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation. Die Polyneuropathie ist

begrenzend für diese Patienten und durchaus belastend; das hat einen hohen Einfluss auf die gesamte Lebensqualität. Das ist oft auch dosisbegrenzend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Das war es, Herr Kuhn? – Dann habe ich jetzt nochmals Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ja, Herr Wörmann, Sie haben eigentlich einen Teil meiner Frage eben gerade beantwortet. Ich wollte auch noch einmal auf die Nebenwirkungsprofile eingehen. Hier wird ja Bleomycin auf dem Boden einer Polychemotherapie durch Brentuximab ersetzt. Sie haben sich zu den Neuropathien bereits geäußert, die typisch sind und die auch aus Ihrer Sicht die Nachteile bei der Lebensqualität zum End of Treatment erklären können. Man muss einmal gucken, was davon übrig bleibt, wenn man Hedges' g rechnet; aber im Moment haben wir erst einmal signifikante Nachteile.

Wie ist das bei dem Vorteil bei den interstitiellen Lungenerkrankungen? Die Frage, ob man Bleomycin eventuell aus der HL-Therapie herausnimmt, wird ja diskutiert, und hier bei den AESIs hat sich ein Vorteil bei den interstitiellen Lungenerkrankungen gezeigt. Wie bewerten Sie das Nebenwirkungsprofil dieser beiden Substanzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr von Tresckow macht das.

Herr Dr. von Tresckow (GHSG): Ich hatte eben schon gesagt, dass in der Regel, wenn man ABVD macht, heutzutage weniger Bleomycin gegeben wird. Sechs Zyklen Bleomycin bekommt eigentlich fast kein Patient mehr, sodass dieser Vorteil in der modernen ABVD-Therapie, wie ich es jetzt einmal nenne, nicht zu Buche schlägt, sodass die Reduktion der Lungentoxizität hier sicherlich nicht so stark ausfällt, wenn man nur zwei Zyklen Bleomycin gibt.

Frau Dr. Müller: In der heutigen Therapiesituation schätzen Sie das als nicht so relevant ein, wie es früher einmal war?

Herr Dr. von Tresckow (GHSG): Das ist korrekt, ja.

Frau Dr. Müller: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn noch einmal, bitte.

Herr Kuhn: Es geht ganz schnell. Ich hatte nur vorhin aufgemerkt, weil Sie sagten, Herr Ratsch, dass es sich um eine globale Studie handelt. Deutsche Zentren waren aber meines Wissens nicht in die Studie eingeschlossen. Ist das richtig?

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Das ist richtig, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt schaue ich mal in die Runde. – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe auch noch eine Frage an die Kliniker. Es ist relativ deutlich geworden, dass die Kombination keinen Stellenwert für Patienten hat, die für BEACOPP infrage kommen. Das heißt, es geht hier vor allen Dingen um die älteren Patienten und solche mit reduziertem Allgemeinzustand. Würden Sie denn da noch einen Unterschied

zwischen diesen beiden Gruppen sehen, oder kann man sie zusammenfassen? Wird diese Altersgrenze 60 wirklich so streng gesehen? Dies frage ich, weil man davon in anderen Indikationen eher Abstand nimmt und stattdessen eigentlich sowieso eher die Fitness betrachtet.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, vielen Dank für den Freistoß. – Wir legen größten Wert darauf, dass wir nicht nach Alter diskriminieren. Wir haben 55-Jährige mit einer vorbestehenden Lungenerkrankung oder mit einer vorbestehenden Neutropenie oder einer anderen schwerwiegenden Erkrankung – COPD, Leberzirrhose –, die wir nicht mit BEACOPP_{eskaliert} behandeln würden, und es gibt 66-Jährige, die ausgesprochen fit sind, sodass wir bei denen keinen Grund sehen, das nicht zu tun. Wir würden großen Wert auf den Allgemeinzustand und auf die initiale Komorbidität legen. Wir wissen, was bei BEACOPP begrenzend ist: Das sind zum Beispiel eben Neutropenie und Infektion, und diese Risikofaktoren können dazu führen, dass wir einen Patienten nicht mit BEACOPP_{eskaliert} behandeln. Grundsätzlich sind wir aber, insbesondere im deutschen Versorgungsstandard, inzwischen gerade auch mit den Nebenwirkungen von BEACOPP_{eskaliert} in den letzten zehn, 15 Jahren sehr vertraut gewesen, sodass wir auf keinen Fall bei 60 eine strikte Altersgrenze ziehen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – War es das, Frau Holtkamp? – Weitere Fragen sehe ich nicht.

Dann würde ich dem pU noch die Möglichkeit geben, wenn Sie es wünschen, aus Ihrer Sicht die letzte Stunde und die wesentlichen Erkenntnisse zusammenzufassen. Wer macht das? – Herr Dr. Ratsch, bitte.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Ja, vielen Dank. – Gerne fasse ich nochmals die vier wichtigsten Aspekte unserer Diskussion kurz zusammen.

Unsere drei mit der Stellungnahme nachgereichten Analysen zum Endpunkt Rezidiv bestätigen, dass signifikant mehr Patienten mit Brentuximab Vedotin eine Chance auf eine Heilung haben. Die Daten zum Gesamtüberleben können aus unserer Sicht in diesem kurativen Setting aufgrund der ausreichenden Nachbeobachtung als reif angesehen werden, zumindest als ausreichend reif, um sie hier in der Bewertung heranzuziehen. Nach Abschluss der Therapie zum Neun-Monats-Follow-up haben die Patienten beider Behandlungsarme eine vergleichbar verbesserte Lebensqualität und Symptomatik, und dies ist aus unserer Sicht wichtiger und stärker zu bewerten als die Lebensqualität unter der Therapie. Es zeigt sich ja auch, dass es unter der Brentuximab-Vedotin-Therapie nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen, sondern ganz im Gegenteil zu signifikant weniger Therapieabbrüchen kommt. Das heißt, wir haben hier keine Erhöhung der Therapieabbrüche aufgrund negativer Effekte während der Therapie.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering, der sich aus dem Gesamtüberlebensvorteil ableiten lässt, gerechtfertigt. Eine Abwertung aufgrund vorübergehender Einschränkungen durch die effektivere Therapiekombination erschien aus unserer Sicht hier nicht angemessen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns jetzt hier in der letzten Stunde Rede und Antwort gestanden haben. – Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in die Bewertung einbeziehen. Damit ist diese Anhörung beendet. – Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 11:05 Uhr