

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 – Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: CD30+ Hodgkin-Lymphom mit erhöhtem Rezidiv oder Progressionsrisiko)

Vom 19. Januar 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Januar 2017 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 24. November 2016 (BAnz AT 27.01.2017 B4), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin gemäß dem Beschluss vom 16. Mai 2013 (BAnz AT 25.06.2013 B6) nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Brentuximab Vedotin

Beschluss vom: 19. Januar 2017
In Kraft getreten am: 19. Januar 2017
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neu zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 24.06.2016):

„ADCETRIS® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT (siehe Abschnitt 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 10 1. Halbs. 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.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten (Studie AETHERA):¹

Endpunkt	Interventions- gruppe Brentuximab Vedotin + BSC		Kontrollgruppe Placebo + BSC		Intervention vs. Kontrolle
	N	Monate (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Monate (Median) [95%-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio ^{a)} [95%-KI] p-Wert ^{b)} Absolute Differenz ^{c)}
Mortalität^{d)}					
Gesamtpopulation	165	n.e. 34 (21)	164	n.e. [55,4; n.e.] 31 (19)	1,12 [0,69; 1,82] 0,66
≥ 2 Risikofaktoren	144	n.e. 29 (20)	136	n.e. [55,4; n.e.] 29 (21)	0,95 [0,56; 1,58] 0,83
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben (PFS) (IRF-Bewertung)					
Gesamtpopulation	165	42,9 [34,3; n.e.] 61 (37)	164	24,5 [11,5; n.e.] 76 (46)	0,58 [0,41; 0,81] 0,0014 18,4 Monate
≥ 2 Risikofaktoren	144	42,9 [34,8; n.e.] 52 (36)	136	12,3 [6,24; 43,99] 68 (50)	0,49 [0,34; 0,71] 0,0001 30,6 Monate
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (TTBS)					
Gesamtpopulation	165	n.e. 21 (13)	161 ^{e)}	n.e. 20 (12)	0,89 [0,48; 1,65] 0,72
≥ 2 Risikofaktoren	144	n.e. 20 (14)	133 ^{e)}	n.e. 20 (15)	0,79 [0,42; 1,47] 0,45
Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (TTAllo)					
Gesamtpopulation	165	n.e. 15 (9)	164	n.e. 25 (15)	0,56 [0,29; 1,05] 0,07
≥ 2 Risikofaktoren	144	n.e. 11 (8)	136	n.e. 23 (17)	0,41 [0,20; 0,85] 0,01

¹ Daten aus der Studie AETHERA aus der Nutzenbewertung des G-BA vom 1. November 2016 und des Amendements vom 15.12. 2016. Sofern nicht anders angegeben: Daten des Datenschnittes vom 14.10.2015

	Interventionsgruppe Brentuximab Vedotin + BSC			Kontrollgruppe Placebo + BSC			Intervention vs. Kontrolle
	N	n ^{g)}	Mittelwert [95%-KI]	N	n ^{g)}	Mittelwert [95%-KI]	Mean Difference [95%-KI]; p-Wert
EQ-5D-Visual Analogue Scale (mit Imputation fehlender Werte) ^{f)}							
Studienbeginn (Gesamtpopulation)	165	139	77,6 [75,3; 80,0]	164	128	77,9 [75,6; 80,3]	-0,30 [-3,61; 3,01]; 0,86
Studienbeginn ≥ 2 Risikofaktoren	144	124	77,9 [75,4; 80,4]	136	105	78,6 [76,1; 81,1]	-0,73 [-4,29; 2,84]; 0,68
12 Monate (Gesamtpopulation)	165	158	77,7 [74,0; 81,3]	164	157	79,9 [76,3; 83,4]	-2,20 [-7,28; 2,89]; 0,40
12 Monate ≥ 2 Risikofaktoren	144	138	77,9 [74,1; 81,7]	136	129	78,1 [74,0; 82,3]	-0,25 [-5,82; 5,32]; 0,93
24 Monate (Gesamtpopulation)	165	154	74,6 [69,6; 79,6]	164	155	74,1 [69,3; 79,0]	0,48 [-6,46; 7,41]; 0,89
24 Monate ≥ 2 Risikofaktoren	144	135	74,6 [69,3;79,9]	136	128	71,1 [65,5;76,8]	3,52 [-4,19; 11,23]; 0,37
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Es liegen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.							

	Interventionsgruppe Brentuximab Vedotin + BSC	Kontrollgruppe Placebo + BSC	Intervention vs. Kontrolle
MedDRA Systemorgan- klasse, Preferred Term	N ^{j)} N ^{k)} (ITT) = 167 N ^{k)} (≥ 2 RF) = 146 Patienten mit Ereignis, n (%)	N ^{j)} N ^{k)} (ITT) = 160 N ^{k)} (≥ 2 RF) = 132 Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ⁱ⁾
Nebenwirkungen			
unerwünschte Ereignisse (UE)			
Gesamtpopulation	163 (98)	142 (89)	
≥ 2 Risikofaktoren	143 (98)	115 (87)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)			
Gesamtpopulation	41 (25)	20 (13)	1,96 [1,20; 3,20] 0,007
≥ 2 Risikofaktoren	35 (24)	18 (14)	1,76 [1,05; 2,95]; 0,03
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)			
Gesamtpopulation	93 (56)	51 (32)	1,75 [1,34; 2,27]; < 0,0001
≥ 2 Risikofaktoren	83 (57)	46 (35)	1,63 [1,24; 2,14]; 0,0003
Unerwünschtes Ereignis, das zum Abbruch der Studienmedikation führte			
Gesamtpopulation	54 (32)	10 (6)	5,17 [2,73; 9,80]; < 0,00001
≥ 2 Risikofaktoren	44 (30)	7 (5)	5,68 [2,65; 12,18]; < 0,0001
Häufige unerwünschte Ereignisse (≥ 10 %), UE von besonderem Interesse			
Erkrankungen des Nervensystems			
Gesamtpopulation	116 (69)	48 (30)	2,32 [1,79; 2,99]; < 0,00001
≥ 2 Risikofaktoren	k.A.	k.A.	k.A.
Kopfschmerz			
Gesamtpopulation	19 (11)	13 (8)	
≥ 2 Risikofaktoren	15 (10)	11 (8)	
Parästhesie			
Gesamtpopulation	16 (10)	2 (1)	
≥ 2 Risikofaktoren	13 (9)	2 (2)	
Jegliche periphere Neuropathie			
Gesamtpopulation	112 (67)	31 (19)	3,46 [2,48; 4,83]; < 0,00001
≥ 2 Risikofaktoren	140 (96)	26 (20)	4,87 [3,44; 6,88]; < 0,00001

	Interventionsgruppe Brentuximab Vedotin + BSC	Kontrollgruppe Placebo + BSC	Intervention vs. Kontrolle
MedDRA Systemorgan- klasse, Preferred Term	N ^{j)} N ^{k)} (ITT) = 167 N ^{k)} (≥ 2 RF) = 146 Patienten mit Ereignis, n (%)	N ^{j)} N ^{k)} (ITT) = 160 N ^{k)} (≥ 2 RF) = 132 Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ⁱ⁾
Periphere motorische Neuropathie			
Gesamtpopulation	38 (23)	3 (2)	
≥ 2 Risikofaktoren	32 (22)	1 (<1)	
Periphere sensorische Neuropathie			
Gesamtpopulation	94 (56)	25 (16)	
≥ 2 Risikofaktoren	80 (55)	18 (14)	
Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems			
Gesamtpopulation	79 (47)	32 (20)	2,37 [1,67; 3,35]; < 0,0001
≥ 2 Risikofaktoren	k.A.	k.A.	k.A.
Neutropenie			
Gesamtpopulation	58 (35)	19 (12)	
≥ 2 Risikofaktoren	48 (33)	17 (13)	
Gastrointestinale Erkrankungen			
Gesamtpopulation	91 (54)	50 (31)	1,74 [1,33; 2,28]; < 0,0001
≥ 2 Risikofaktoren	k.A.	k.A.	k.A.
Bauchschmerz			
Gesamtpopulation	23 (14)	5 (3)	
≥ 2 Risikofaktoren	20 (14)	4 (3)	
Diarrhoe			
Gesamtpopulation	33 (20)	16 (10)	
≥ 2 Risikofaktoren	28 (19)	10 (8)	
Erbrechen			
Gesamtpopulation	27 (16)	11 (7)	
≥ 2 Risikofaktoren	22 (15)	9 (7)	
Obstipation			
Gesamtpopulation	21 (13)	5 (3)	
≥ 2 Risikofaktoren	17 (12)	5 (4)	
Übelkeit			
Gesamtpopulation	36 (22)	12 (8)	
≥ 2 Risikofaktoren	29 (20)	9 (7)	

	Interventionsgruppe Brentuximab Vedotin + BSC	Kontrollgruppe Placebo + BSC	Intervention vs. Kontrolle
MedDRA Systemorgan- klasse, Preferred Term	N ⁱ⁾ N ^{k)} (ITT) =167 N ^{k)} (≥ 2 RF) = 146 Patienten mit Ereignis, n (%)	N ⁱ⁾ N ^{k)} (ITT) =160 N ^{k)} (≥ 2 RF) = 132 Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95%-KI] p-Wert ⁱ⁾
Atemwegs-, thorakale und Mediastinalerkrankungen			
Gesamtpopulation	67 (40)	53 (33)	1,21 [0,91; 1,62]; 0,19
≥ 2 Risikofaktoren	k.A.	k.A.	k.A.
Erkrankungen der Haut und Unterhaut			
Gesamtpopulation	62 (37)	61 (38)	0,97 [0,74; 1,29]; 0,85
≥ 2 Risikofaktoren	k.A.	k.A.	k.A.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Gesamtpopulation	80 (48)	66 (41)	1,16 [0,91; 1,48]; 0,23
≥ 2 Risikofaktoren	k.A.	k.A.	k.A.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Gesamtpopulation	100 (60)	80 (50)	1,20 [0,98; 1,46]; 0,08
≥ 2 Risikofaktoren	k.A.	k.A.	k.A.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Gesamtpopulation	40 (24)	20 (13)	1,92 [1,17; 3,13]; 0,009
≥ 2 Risikofaktoren	k.A.	k.A.	k.A.
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen			
Gesamtpopulation	75 (45)	50 (31)	1,44 [1,08; 1,91]; 0,01
≥ 2 Risikofaktoren	k.A.	k.A.	k.A.
<p>a) Berechnung des Hazard Ratio für die Behandlung basierend auf Cox-Proportion-Hazard-Modell stratifiziert nach zwei Stratifizierungsfaktoren: Bestes Ansprechen auf eine Salvage-Therapie prä-ASCT und HL-Status bei Randomisierung.</p> <p>b) Berechnung der p-Werte für die Behandlung basierend auf einem Log-Rank-Test und Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse, stratifiziert nach zwei Stratifizierungsfaktoren: Bestes Ansprechen auf eine Salvage-Therapie prä-ASCT und HL-Status bei Randomisierung.</p> <p>c) Angaben von absoluten Differenzen nur bei signifikanten Unterschieden.</p> <p>d) keine Angaben zur medianen Beobachtungszeit.</p> <p>e) Auswertungspopulation unterscheidet sich um N=3 Patienten. Zwei Patienten im Placebo-Arm wiesen zum Zeitpunkt der Randomisierung eine B-Symptomatik auf und wurden deshalb nicht für die Analyse berücksichtigt. Zum Verbleib des übrigen Patienten werden keine Angaben gemacht.</p> <p>f) Eine Imputation der Werte nach LOCF wurde vorgenommen, wenn der Patient als lebend, und 0, wenn der Patient als tot verzeichnet wurde.</p> <p>g) Da der Endpunkt erst mit der Protokolländerung 2 am 16.08.2010 in die Studie aufgenommen wurde, sind für die bis dahin 17 randomisierten Patienten die EQ-5D-Daten zu Studienbeginn nicht verfügbar. Ebenso fehlen Daten für zwei Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>h) Hospitalsierungen, die sich überschneiden, wurden als Einzelereignis erfasst.</p> <p>i) p-Wert aus eigener Berechnung.</p> <p>j) Zwei Patienten der Kontrollgruppe erhielten eine Dosis Brentuximab Vedotin. Außerdem zogen zwei Patienten ihre Einverständniserklärung zurück.</p> <p>k) Safety-Population</p>			

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5-Dimensional-Visual Analogue Scale; HL: Hodgkin-Lymphom; IRF: Independent Review Facility; ITT: Intention-to treat; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; RF: Risikofaktor; TTBS: Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen; TTAllo: Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation.

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

ca. 40 – 60 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: 21. November 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.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.

Bei Patienten mit nur gering erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko soll eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin besonders kritisch abgewogen werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Brentuximab Vedotin	187.992,48 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.01.2017)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Brentuximab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	16	1136 €

II. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 19. Januar 2017 in Kraft.

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

Berlin, den 19. Januar 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken