

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

22. Oktober 2021

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V**

**Brentuximab Vedotin
(Neubewertung, systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom)**

veröffentlicht am 1. Oktober 2021

Vorgangsnummer 2021-07-1-D-709

IQWiG Bericht Nr. 1211

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397
Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754
IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF
info@dgho.de • www.dgho.de

Dieses Verfahren zum Einsatz von Brentuximab Vedotin (Adcetris®) in der Erstlinientherapie von Patient*innen mit systemischem, anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) in Kombination mit Doxorubicin, Cyclophosphamid und Prednison (CHP) wird nach Ablauf der im ersten Verfahren gesetzten Frist durchgeführt. 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.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	-	beträchtlich	Hinweis	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Für die Beurteilung des Zusatznutzens liegen weiterhin die Daten der multizentrischen, randomisierten, offenen Studie ECHELON-2 zum Vergleich von Cyclophosphamid / Doxorubicin / Prednison + Brentuximab Vedotin (CHP+BV) gegenüber Cyclophosphamid / Doxorubicin / Prednison + Vincristin (CHOP) vor. Entsprechend der Zulassung wurden für die frühe Nutzenbewertung die Daten aus ECHELON-2 für die Patient*innen mit ALCL ALK+ und einem IPI Score ≥ 2 sowie Patient*innen mit ALCL ALK- ausgewertet.
- Basis des jetzt vorgelegten Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers ist der finale Datenschnitt vom 5. November 2020. Die Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Brentuximab Vedotin in der Erstlinientherapie des ALCL

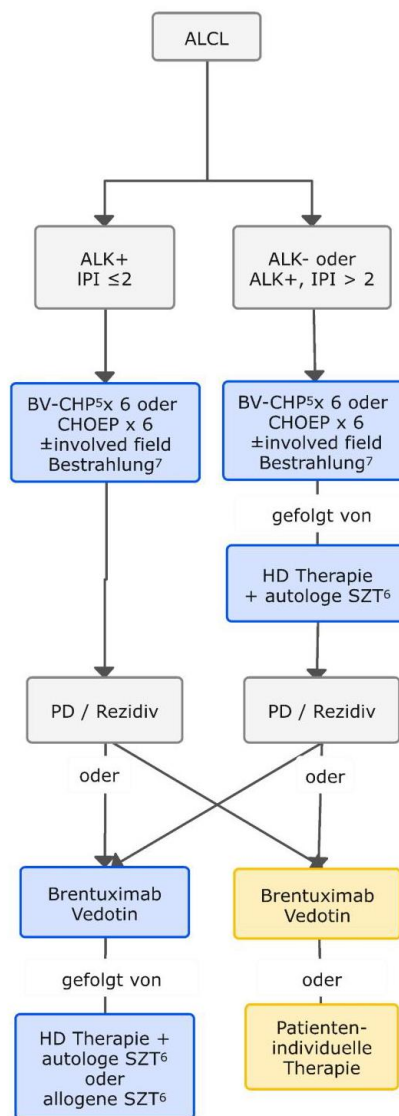
Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CRR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ³)
Horwitz, 2019 [1], Dossier	sALCL - ALK+ - ALK-	CHOP ⁶	CHP ⁶ + Brentuximab Vedotin	316	53 vs 71 ⁷ p = 0,0004	54,2 vs 55,7 0,59 ⁸ p = 0,0031	73 vs 80,0 0,66 p = 0,0530

¹ N – Anzahl Patient*innen; ² CRR – Rate kompletter Remissionen; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit, in % nach 3 Jahren; ⁶ C- Cyclophosphamid, H - Doxorubicin, P - Prednison; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio für Neue Therapie;

- CHP+BV führte gegenüber CHOP zu einer Steigerung der Rate kompletter Remissionen, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Steigerung der Überlebensrate nach 3 Jahren. Für die Steigerung der Überlebensrate ergibt sich beim finalen Datenschnitt ein Wert von p=0,0530. Das ereignisfreie Überleben wird durch CHP+BV signifikant gegenüber CHOP verlängert (HR 0,63; p=0,0034).
- Die auf dem Jahreskongress der European Society of Hematology (EHA) im Juli 2021 präsentierten 5-Jahres-Daten bestätigen die Nachhaltigkeit der Ergebnisse [2].
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen war in den beiden Studienarmen fast gleich hoch.
- Bei der Erfassung der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Der Kontrollarm mit CHOP entspricht vor allem bei jüngeren Patient*innen nicht dem deutschen Versorgungstext. Hier wird eine Chemotherapie mit CHOEP (CHOP + Etoposid) empfohlen, siehe unser aktueller Algorithmus in Abbildung 1 [3]:

Abbildung 1: Therapiealgorithmus bei Patient*innen mit ALCL [3]



⁶ als Hochdosistherapie in erster Remission (CR1 oder PR1) wird eine HD mit autologer SZT empfohlen, für eine allogene SZT gibt es in dieser Situation derzeit keine unterstützenden Daten. In CR2 oder PR2 sollte für Geeignete die allogene SZT angestrebt werden, die autologe SZT nur bei Chemotherapie-sensitiver Erkrankung.

⁷ involved field Bestrahlung: Einsatz nach individueller Entscheidung. Hinsichtlich der generellen Rolle und bzgl. des Zeitpunktes im Kontext einer autologen Transplantation gibt es keine gesicherten Evidenzen. Im Falle einer autologen Transplantation ist die Bestrahlung vor oder nach der Transplantation möglich.

Wir gehen aufgrund von Metaanalysen davon aus, dass CHOEP (CHOP + Etoposid) zu einer höheren Rate des ereignisfreien Überlebens als CHOP führt. Mangels direkt vergleichender Studien werden die beiden Therapieregime CHP+BV und CHOEP als Optionen für die Erstlinientherapie empfohlen.

Die Datenlage und unsere Einschätzung haben sich gegenüber dem vorherigen Verfahren und unserer Stellungnahme vom Oktober 2021 nicht substantiell geändert [4].

Literatur

1. Hopfinger G et al.: Periphere T-Zell-Lymphome. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Juni 2021. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/periphere-t-zell-lymphome/@_@guideline/html/index.html
2. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 393:229-240, 2019. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32984-2
3. Domenech ED, O'Connor OA, Pro B, et al.: Echelon-2, 5-year results of a randomised, double-blind, phase 3 study of frontline Brentuximab Vedotin + CHP vs CHOP in patients with CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. EHA EP506, 2021. <https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/325266/eva.domingo.domnech.echelon-2.28nct0177715229.5-year-results.of.a.randomised.html?f=list-ing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dbrentuximab+vedotin>
4. https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/brentuximab_vedotin/brentuximab-vedotin-alcl-dgho-stellungnahme-20201006.pdf

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Charité Universitätsmedizin Berlin, DGHO) in Kooperation mit PD Dr. Marco Herling (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln) und Prof. Dr. Gerald Wulf (Universitätsmedizin Göttingen, Universitäts-Krebszentrum G-CCC, Hämatologie & Onkologie, Göttingen) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maike de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand