

IQWiG-Berichte – Nr. 614

Brentuximab Vedotin (kutanes T-Zell-Lymphom) –

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G18-01
Version: 1.0
Stand: 09.04.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Brentuximab Vedotin (kutaner T-Zell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11
SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

10.01.2018

Interne Auftragsnummer:

G18-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Judith Gibbert
- Christiane Balg
- Anja Schwalm

Schlagwörter: Brentuximab Vedotin, Lymphom – T-Zell- – kutan, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Brentuximab Vedotin, Lymphoma – T-Cell – Cutaneous, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 D, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 D, Abschnitt 3.3)	9
3.2.1 Behandlungsdauer	9
3.2.2 Verbrauch	9
3.2.3 Kosten.....	9
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	9
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	9
3.2.6 Versorgungsanteile	10
3.3 Konsequenzen für die Bewertung	10
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	11
4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	11
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	12
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
5 Literatur	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	11
Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin beziehungsweise Patient	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CD	Cluster of Differentiation (charakteristischer Marker)
CTCL	Cutaneous T-Cell Lymphoma (kutaner T-Zell-Lymphom)
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LyP	lymphomatoide Papulose
MF	Mycosis fungoides
pcALCL	Primary cutaneous anaplastic large Cell Lymphoma (primär kutaner anaplastischer großzelliger Lymphom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Brentuximab Vedotin ist ein Arzneimittel zur Behandlung des CD30-positiven kutanen T-Zell-Lymphoms nach mindestens 1 vorangegangenen systemischen Behandlung. Brentuximab Vedotin ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für diese Präparate gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

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

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden.

Die Angaben im Dossier des pU wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen bewertet, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

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

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird an den G-BA übermittelt und gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 D, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 D (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das kutane T-Zell-Lymphom (CTCL) nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Brentuximab Vedotin gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit CD30-positivem CTCL nach mindestens 1 vorangegangenen systemischen Behandlung angewendet [2].

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Das CTCL stellt eine sehr heterogene Erkrankung dar. Der pU ermittelt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation anhand der folgenden Erkrankungen, die dem CTCL zuzuordnen sind: Mycosis fungoides (MF), primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom (pcALCL), lymphomatoide Papulose (LyP) und Sézary-Syndrom. Für weitere Erkrankungen des CTCL, die ebenfalls CD30-Zellen exprimieren können, liegen laut pU keine Daten vor. Der Anteil dieser nicht in den Berechnungen berücksichtigten Erkrankungen ist laut pU jedoch vergleichsweise gering.

Als Ausgangswert seiner Berechnungen setzt der pU die durchschnittliche jährliche Inzidenz des CTCL der Jahre 2011 bis 2013 an (jährlich 610 Patientinnen und Patienten insgesamt), die das Robert Koch-Institut (RKI) bereitstellt [3]. Eine Einschränkung ausschließlich auf Erwachsene nimmt er dabei nicht vor, da er davon ausgeht, dass die Erkrankung nur Erwachsene betrifft und die Inzidenzschätzung daher keine Patientinnen und Patienten unter 18 Jahre enthält. Er begründet dies mit dem medianen Erkrankungsalters des CTCL, welches 67 Jahre beträgt [3]. Um die aktuelle Zahl an Neuerkrankungen zu den 4 genannten Krankheitsgruppen der CTCL zu ermitteln, zieht der pU eine Publikation von Assaf et al. aus dem Jahr 2007 heran [4]. In dieser wird über eine Analyse des Zentralregisters Kutane Lymphome der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) berichtet, die neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten mit kutanen T-Zell- beziehungsweise B-Zell-Lymphomen der Jahre 1999 bis 2004 einschließt. Für MF weist der pU demnach einen Anteil von 59 % an allen neu diagnostizierten Fällen mit CTCL aus, für pcALCL und LyP jeweils 7 % und für das Sézary-Syndrom einen Anteil von 2 %. Für seine weitere Berechnung grenzt er die einzelnen Patientengruppen jeweils auf die 4 betrachteten Erkrankungen entsprechend den Vorgaben der Fachinformation ein.

1) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation mit MF

Ausgehend von 360 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit MF (59 % an allen CTCL) [4] reduziert der pU die Patientengruppe mit MF ausschließlich auf CD30-positive Erkrankungen. Hierzu setzt er eine internationale retrospektive Kohortenstudie von Scarisbrick et al. aus dem Jahr 2015 an und weist einen Anteilswert von 50 % aus [5].

Für sein weiteres Vorgehen betrachtet der pU Patientinnen und Patienten in einem fortgeschrittenen (II B bis IV B) und in einem frühen Stadium (I A bis II A) bei Diagnosestellung jeweils separat voneinander. Die Stadieneinteilung erfolgt gemäß dem Committee on Staging and Classification of CTCL [6]:

a) Patientinnen und Patienten der Zielpopulation mit MF in einem fortgeschrittenen Stadium

Den Anteil der Patientengruppe mit MF in einem fortgeschrittenen Stadium entnimmt der pU auf Basis der Publikationen Assaf 2007 und Scarisbrick 2015 [4,5]. Demnach befinden sich zwischen 22 % und 33 % der neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit MF in fortgeschrittenen Stadien. Der pU geht davon aus, dass alle eine systemische Erstlinientherapie erhalten. In einem weiteren Schritt überträgt der pU das für fortgeschrittene Stadien gewichtete 5-Jahres-Progressionsrisiko in Höhe von 59 % auf diese Patientenpopulation und verweist dabei auf eine britische Kohortenstudie von Agar aus dem Jahr 2010 [7]. Dieses Risiko bildet die Wahrscheinlichkeit der 1. Progression innerhalb der ersten 5 Jahre nach Diagnosestellung ab [7]. Für die Zielpopulation mit MF in einem fortgeschrittenen Stadium berechnet er so 23 bis 35 Patientinnen und Patienten.

b) Patientinnen und Patienten der Zielpopulation mit MF in einem frühen Stadium

Für den Anteil der neu diagnostizierten Patientengruppe mit MF in einem frühen Stadium weist der pU im Umkehrschluss zu dem oben genannten Vorgehen eine Spanne von 67 % bis 78 % aus. Gemäß aktueller Empfehlungen zum CTCL sollen Patientinnen und Patienten mit MF in frühen Stadien ab der Zweitlinie mit systemischen Therapien behandelt werden [8]. Der pU gibt an, dass 28 % der Patientinnen und Patienten in einem frühen Stadium eine systemische Therapie erhalten. Für diesen Anteilswert verweist er auf eine retrospektive Kohortenstudie von Kim et al. aus dem Jahr 2003 [9]. Zudem nimmt er eine weitere Eingrenzung vor, indem er auf Basis der Ergebnisse aus Agar 2010 das gewichtete 5-Jahres-Progressionsrisiko für frühe Stadien in Höhe von 16 % auf die Patientenpopulation mit einer systemischen Therapie überträgt [7]. Für die Zielpopulation mit MF in einem frühen Stadium berechnet er so 5 bis 6 Patientinnen und Patienten.

Insgesamt berechnet der pU eine gerundete Anzahl von 29 bis 41 Patientinnen und Patienten mit MF innerhalb der Zielpopulation.

2) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation mit pcALCL

Der pU gibt an, dass das pcALCL grundsätzlich CD30-positiv ist. Er geht daher von 43 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit pcALCL aus (7 % an allen CTCL) [4], die eine

CD30-positive Erkrankung aufweisen. Zudem nimmt er an, dass alle Patientinnen und Patienten mit pcALCL und multifokalen Läsionen beziehungsweise extrakutaner Ausbreitung eine systemische Therapie erhalten. Um den Anteil dieser spezifischen Patientengruppe mit multifokalen Läsionen beziehungsweise extrakutaner Ausbreitung zu bestimmen, zieht der pU 2 Publikationen zu Fallsammlungen aus unterschiedlichen Zeiträumen heran und entnimmt hieraus einen Anteil von 22 % bis 37 % [10,11]. Er berechnet auf dieser Grundlage eine Anzahl von 10 bis 16 Patientinnen und Patienten mit pcALCL innerhalb der Zielpopulation. Diesem Vorgehen legt er die Annahme zugrunde, dass die gesamte Patientengruppe mit pcALCL und einer systemischen Therapie im Behandlungsverlauf einen Rückfall erleidet und für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin infrage kommt.

3) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation mit LyP

Der pU gibt an, dass die LyP grundsätzlich CD30-positiv ist. Er geht daher von 43 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit LyP aus (7 % an allen CTCL) [4], die eine CD30-positive Erkrankung aufweisen. Der pU gibt an, dass für die Patientengruppe mit rezidivierenden, multifokalen Läsionen eine systemische Therapie infrage kommt [8]. Hierfür nimmt er einen Anteilswert von 5 % an. Dieser beruht auf einer Expertenmeinung, da laut pU hierzu keine statistischen Aufbereitungen in publizierter Form vorlägen. Auf dieser Grundlage errechnet er eine Anzahl von 2 Patientinnen und Patienten mit LyP innerhalb der Zielpopulation.

4) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation mit Sézary-Syndrom

Der pU geht von 12 neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit Sézary-Syndrom aus (2 % an allen CTCL) [4] und grenzt diese anschließend auf solche mit CD30-positivem Status ein. Hierfür zieht er die retrospektive Kohortenstudie Scarisbrick 2015 [5] und die klinische Studie Kim 2015 [12] heran und weist eine Spanne von 10 % bis 50 % aus. Gemäß aktueller Empfehlungen sollen alle Patientinnen und Patienten mit Sézary-Syndrom eine systemische Erstlinientherapie erhalten [8]. Der pU nimmt daher keine weitere Eingrenzung vor. Er berechnet so 1 bis 6 Patientinnen und Patienten mit Sézary-Syndrom innerhalb der Zielpopulation und geht implizit davon aus, dass die gesamte Patientenpopulation mit Sézary-Syndrom und systemischer Therapie im Behandlungsverlauf einen Rückfall erleidet und für Brentuximab Vedotin infrage kommt.

Bezogen auf die Summe über die hier berücksichtigten 4 Erkrankungen gibt der pU für die gesamte Zielpopulation eine Anzahl von 42 bis 65 Patientinnen und Patienten mit CTCL an, die für eine Therapie mit Brentuximab Vedotin infrage kommen.

Der pU geht von einem Anteil von 87,6 % GKV-Versicherten an der Bevölkerung in Deutschland aus, wobei er die Angaben zur Zahl der GKV-Mitglieder aus dem Jahr 2017 und den prognostizierten Bevölkerungsstand für den Zeitpunkt November 2016 zugrunde legt [13,14]. Überträgt man diesen GKV-Versichertenanteil auf die zuvor genannte Spanne der absoluten Patientenzahlen, ergibt sich laut pU eine Anzahl von 37 bis 57 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Aufgrund unzureichender Datenlage, nicht nachvollziehbarer Anteilswerte und einiger methodischer Schwächen sind folgende Aspekte bei der Herleitung der Zielpopulation kritisch zu sehen:

Zum Ausgangswert der Berechnung

Der Ausgangswert der CTCL-Neuerkrankungen, und damit auch der 4 untergeordneten Erkrankungen MF, pcALCL, LyP und Sézary-Syndrom, basiert auf der durchschnittlichen jährlichen Inzidenz der Jahre 2011 bis 2013. Durch die Verwendung von Progressionsraten, die ausschließlich auf die Neuerkrankten übertragen werden und eine Zeitrumbetrachtung zugrunde legen, berechnet der pU Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr erstmalig nach systemischer Therapie einen Progress erleiden und für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin infrage kommen. Patientinnen und Patienten mit mehreren systemischen Therapien in den Vorjahren und erneutem Progress im Betrachtungsjahr werden dabei nicht berücksichtigt.

Die Anteilswerte der 4 untergeordneten Erkrankungen an allen Patientinnen und Patienten mit CTCL ermittelt der pU anhand von Registerdaten der DDG. Die angegebenen Anteilswerte wurden jedoch sowohl aus den Erkrankungen der T- als auch der B-Zelllinie erhoben. Nimmt man eine Hochrechnung dieser Werte ausschließlich auf kutane Lymphome der T-Zelllinie vor, ergeben sich höhere Anteilswerte für die einzelnen Erkrankungen als durch den pU ausgewiesen.

Zu 1) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation mit MF

Der vom pU angesetzte Anteilswert der CD30-positiven Erkrankungen (50 %) aus Scarisbrick 2015 bezieht sich auf den Anteil der Patientengruppe mit vollständigen Daten zum CD30-Status. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer CD30-Expression in mehr als 10 % der untersuchten Zellen und damit das Vorliegen einer CD30-positiven Erkrankung aus Sicht der Autorinnen und Autoren liegt bei 23,3 % [5]. Zudem wurde der Anteilswert bei Patientinnen und Patienten mit MF ab Stadium II B und Sézary-Syndrom erhoben [5]. Es besteht zu einer Unsicherheit dahin gehend, inwiefern sich dieser Anteil auf die Patientengruppen übertragen lässt, die ausschließlich eine MF in einem späten Stadium und kein Sézary-Syndrom aufweisen. Zum anderen ist es unklar, inwieweit sich der Anteilswert auf Patientinnen und Patienten in frühe Stadien übertragen lässt.

Bei der Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit MF in einem frühen beziehungsweise späten Stadium ist der vom pU angesetzte Anteilswert für die Obergrenze der fortgeschrittenen Stadien (33 %) nicht aus der mitgelieferten Quelle zu entnehmen [5]. Dementsprechend ist auch der daraus abgeleitete Anteilswert für die Untergrenze der frühen Stadien (67 %) nicht nachvollziehbar.

Die weitere Eingrenzung dieser Patientenpopulation mithilfe des Progressionsrisikos beinhaltet mehrere Unsicherheiten: Zum einen stellt die Quelle das Progressionsrisiko für einen Zeitraum von 20 Jahren bereit, welches für eine Zielpopulation mit langer Überlebenszeit und Therapiepausen eher geeignet erscheint. Zum anderen bezieht sich der vom pU verwendete Anteil für das Eintreten einer Progression (16 %) [7] auf alle neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit MF in einem frühen Stadium und ist somit nicht auf die gesamte Patientenpopulation in einem frühen Stadium mit systemischer Therapie übertragbar.

Es bleibt ebenfalls unklar, auf welcher Grundlage der pU den Anteil der Patientenpopulation in einem frühen Stadium und einer systemischen Therapie (28 %) ermittelt. Dieser Anteil lässt sich in der mitgelieferten Quelle nicht finden.

Zu 2) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation mit pcALCL

Es ist unklar, ob tatsächlich alle Patientinnen und Patienten mit pcALCL und multifokalen Läsionen, wie vom pU angenommen, eine systemische Therapie in der Erstlinie erhalten.

Zu 3) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation mit LyP

Die Einschätzung zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit LyP und multifokalen Läsionen beruht lediglich auf einer Expertenaussage.

Zu 4) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation mit Sézary-Syndrom

Zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit CD30-positiver Erkrankung zieht der pU 2 Quellen für die verwendete Spanne von 10 % bis 50 % heran [5,12], von denen sich lediglich die retrospektive Kohortenstudie von Scarisbrick 2015 mit einem Anteilswert von 50 % auf Patientinnen und Patienten mit Sézary-Syndrom bezieht [5].

Insgesamt sind die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher. Trotz eines niedriger anzusetzenden Anteilswertes für Patientinnen und Patienten mit MF und einer CD30-positiven Erkrankung (23,3 %) stellen die Angaben aufgrund der genannten Kritikpunkte insgesamt jedoch tendenziell eine Unterschätzung dar. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass weitere Patientinnen und Patienten mit anderen als den hier betrachteten CD30-positiven Erkrankungen in der Zielpopulation fehlen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass deren Anzahl gering ist.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU geht von einer stabilen Fallzahl für alle 4 dargestellten Erkrankungen des CTCL aus. Dieser Annahme legt er eine annähernd stabile Inzidenz des peripheren und kutanen T-Zell-Lymphoms zugrunde, die das RKI für die Jahre 2011 bis 2013 ausweist [15], sowie die Angaben der 13. Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [16].

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 D, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 D (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Es werden ausschließlich die vom pU angegebenen Kosten für eine Behandlungsdauer von bis zu 16 Zyklen bewertet. Dies ergibt sich aus der Fachinformation [2].

Die zusätzlich vom pU ausgewiesenen Kosten für Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion werden nicht bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen der Fachinformation [2]. Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit CD30-positiver CTCL nach mindestens 1 vorangegangenen systemischen Behandlung setzt der pU demnach maximal 16 Zyklen für die Therapie mit Brentuximab Vedotin an. Die Anwendung erfolgt alle 3 Wochen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [2]. Der Verbrauch von Brentuximab Vedotin richtet sich nach dem Körpergewicht. Unter Zugrundelegung eines durchschnittlichen Körpergewichts von 76,3 kg gemäß der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2013“ [17] gibt der pU den Verbrauch unter Berücksichtigung des Verwurfs korrekt an.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Brentuximab Vedotin geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2017 wieder. Der pU berücksichtigt den Apotheken- und Herstellerrabatt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt eine Zusatzpauschale für Kosten gemäß „Onkologie-Vereinbarung“ an. Diese sind in den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nicht zu berücksichtigen. Alle anderen angesetzten Leistungen ergeben sich aus der Fachinformation [2] und geben korrekt den Stand des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes [18] in der Fassung vom 4. Quartal 2017 wieder.

Die vom pU angegebenen Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten in Höhe von bis zu 177 083,24 € pro Patientin beziehungsweise Patient. Die Angaben entsprechen den Arzneimittelkosten sowie den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die vom pU ermittelten jährlichen maximalen Arzneimittelkosten (174 634,56 €) sind plausibel. Bei den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berechnet der pU Pauschalen gemäß „Onkologie-Vereinbarung“, die bei der Kostenberechnung jedoch nicht zu berücksichtigen sind. Alle anderen angesetzten Leistungen ergeben sich aus der Fachinformation [2].

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind nachvollziehbar.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU nimmt an, dass Brentuximab Vedotin regelhaft erst in einer späteren systemischen Therapielinie als der systemischen Zweit- beziehungsweise Drittlinientherapie eingesetzt wird. Daher geht er von einer Reduktion der Zielpopulation aus, deren Ausmaß laut pU jedoch nur schwer zu quantifizieren ist.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind aufgrund nicht nachvollziehbarer Anteilswerte unsicher. Insgesamt stellen die Angaben jedoch tendenziell eine Unterschätzung dar. Diese ist insbesondere auf die Vernachlässigung von Patientinnen und Patienten mit mehreren systemischen Therapien in den Vorjahren und erneutem Progress im Betrachtungsjahr, auf höher anzusetzende Anteilswerte für die 4 betrachteten untergeordneten Erkrankungen an allen CTCL sowie auf einen länger anzusetzenden Progressionszeitraum insbesondere für die frühen Stadien der MF zurückzuführen.

Zudem ist darauf hinzuweisen, dass weitere Patientinnen und Patienten mit anderen als den hier betrachteten CD30-positiven Erkrankungen in der Zielpopulation fehlen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass deren Anzahl gering ist.

Die vom pU ermittelten jährlichen Arzneimittelkosten sind plausibel. Bei den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt der pU Pauschalen gemäß „Onkologie-Vereinbarung“. Alle anderen angesetzten Leistungen ergeben sich aus der Fachinformation [2]. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Brentuximab Vedotin wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit CD30-positivem CTCL nach mindestens 1 vorangegangenen systemischen Behandlung [2].

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Brentuximab Vedotin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CD30-positivem CTCL nach mindestens 1 vorangegangenen systemischen Behandlung	37 bis 57	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind aufgrund nicht nachvollziehbarer Anteilswerte unsicher. Insgesamt stellen die Angaben jedoch tendenziell eine Unterschätzung dar. Diese ist insbesondere auf die Vernachlässigung von Patientinnen und Patienten mit mehreren systemischen Therapien in den Vorjahren und erneutem Progress im Betrachtungsjahr, auf höher anzusetzende Anteilswerte für die 4 betrachteten Erkrankungen an allen CTCL sowie auf einen länger anzusetzenden Progressionszeitraum insbesondere für die frühen Stadien der MF zurückzuführen.
a: Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation CD: Cluster of Differentiation; CTCL: kutaner T-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MF: Mycosis fungoides; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 2: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Brentuximab Vedotin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CD30-positivem CTCL nach mindestens 1 vorangegangenen systemischen Behandlung	177 083,24	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Bei den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt der pU Pauschalen gemäß „Onkologie-Vereinbarung“. Alle anderen angesetzten Leistungen ergeben sich aus der Fachinformation [2]. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
a: Angabe des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten, den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. CD: Cluster of Differentiation; CTCL: kutaner T-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
2. Takeda. ADCETRIS 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 01.2018 [Zugriff: 16.03.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: RKI; 2016. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?_blob=publicationFile; letzter Zugriff 30.05.2017.
4. Assaf C, Gellrich S, Steinhoff M, Nashan D, Weisse F, Dippel E et al. Cutaneous lymphomas in Germany: an analysis of the Central Cutaneous Lymphoma Registry of the German Society of Dermatology (DDG). *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5(8): 662-668.
5. Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, Quaglino P, Horwitz S, Porcu P et al. Cutaneous Lymphoma International Consortium study of outcome in advanced stages of mycosis fungoides and Sezary syndrome: effect of specific prognostic markers on survival and development of a prognostic model. *J Clin Oncol* 2015; 33(32): 3766-3773.
6. Bunn PA Jr, Lamberg SI. Report of the Committee on Staging and Classification of Cutaneous T-Cell Lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1979; 63(4): 725-728.
7. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol* 2010; 28(31): 4730-4739.
8. Dippel E, Assaf C, Becker JC, Von Bergwelt-Baildon M, Beyer M, Cozzio A et al. S2k guidelines; cutaneous lymphomas update 2016; part 2: treatment and follow-up (ICD10 C82 - C86). *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 16(1): 112-122.
9. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol* 2003; 139(7): 857-866.
10. Bekkenk MW, Geelen FA, Van Voorst Vader PC, Heule F, Geerts ML, Van Vloten WA et al. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 2000; 95(12): 3653-3661.

11. Lee WJ, Moon IJ, Lee SH, Won CH, Chang SE, Choi JH et al. Cutaneous anaplastic large-cell lymphoma (ALCL): a comparative clinical feature and survival outcome analysis of 52 cases according to primary tumor site. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74(6): 1135-1143.
12. Kim YH, Tavallae M, Sundram U, Salva KA, Wood GS, Li S et al. Phase II investigator-initiated study of brentuximab vedotin in mycosis fungoides and Sezary syndrome with variable CD30 expression level: a multi-institution collaborative project. *J Clin Oncol* 2015; 33(32): 3750-3758.
13. GKV-Spitzenverband. Zahlen und Grafiken: Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung [online]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/gkv_spitzenverband/presse/zahlen_und_grafiken/zahlen_und_grafiken.jsp; letzter Zugriff 15.12.2017.
14. Statistisches Bundesamt. Statistische Wochenberichte: Bevölkerung und Arbeit; Monatszahlen; 51. Kalenderwoche 2017 [online]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischeWochenBerichte/WochenBerichte_Bevölkerung.pdf?__blob=publicationFile; letzter Zugriff: 29.12.2017.
15. Zentrum für Krebsregisterdaten. Inzidenzentwicklung der ICD10-Ziffern C84 und C86 (Datenbankabfrage) [online]. [Zugriff: 21.03.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
16. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung [online]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204159004.pdf?__blob=publicationFile.
17. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2013 [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 04.05.2017]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.
18. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 4. Quartal 2017 [online]. 15.01.2018 [Zugriff: 31.01.2018]. URL: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_4_Quartal_2017.pdf.