

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Brentuximabvedotin (ADCETRIS®)*

Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

**Modul 3 A**

*Rezidiertes oder refraktäres CD30+  
Hodgkin-Lymphom*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	36
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	50
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	50
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	53
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	58
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	58
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	61
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	67
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	72
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	78
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	79
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	80
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	82
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	82
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	84
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	84
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	93
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	104
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	104

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Für die bibliografische Recherche verwendete Suchbegriffe.....	14
Tabelle 3-2: WHO-Klassifikation der Hodgkin-Lymphome .....	19
Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des Hodgkin-Lymphoms nach der modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation.....	20
Tabelle 3-4: Relevante Risikofaktorkombinationen des Hodgkin-Lymphoms nach Studiengruppe.....	21
Tabelle 3-5: Neuerkrankungen, Erkrankungsraten und 5-Jahres-Prävalenz der Hodgkin-Lymphome in Deutschland (Bezugsjahr 2008), gemäß Robert Koch-Institut.....	37
Tabelle 3-6: Neuerkrankungen pro Jahr der Hodgkin-Lymphome in Deutschland (Bezugsjahr 2009), gemäß GEKID .....	38
Tabelle 3-7 Neuerkrankungen, Erkrankungsraten und 5-Jahres-Prävalenzen der Hodgkin-Lymphome in Deutschland (Bezugsjahr 2008), gemäß Globocan .....	39
Tabelle 3-8: Anteil Erwachsener an allen Patienten mit Hodgkin-Lymphomen .....	40
Tabelle 3-9: Neuerkrankungen und Prävalenz der Hodgkin-Lymphome in Deutschland .....	40
Tabelle 3-10: Altersspezifische und geschlechtsspezifische Anzahl der Neuerkrankungen und Inzidenzraten der Hodgkin-Lymphome in Deutschland (Bezugsjahr 2008), gemäß RKI .....	41
Tabelle 3-11: Neuerkrankungen Erwachsener mit CD30+ HL in Deutschland.....	42
Tabelle 3-12: Erwachsene CD30+ HL-Patienten mit autologer Stammzelltransplantation in Deutschland.....	43
Tabelle 3-13: Anteil der Patienten die nach einer autologen Stammzelltransplantation ein rezidiertes oder refraktäres HL aufweisen .....	44
Tabelle 3-14: Inzidenz von Patienten mit rezidiertem oder refraktärem CD30+ HL nach einer autologen Stammzelltransplantation .....	45
Tabelle 3-15: Erwachsene CD30+ HL-Patienten in Deutschland.....	46
Tabelle 3-16: Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem CD30+ HL nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt .....	47
Tabelle 3-17: Anzahl an Patienten in der Zielpopulation .....	48
Tabelle 3-18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	49
Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	50
Tabelle 3-20: Suchstrategie der orientierenden Literaturrecherche .....	52
Tabelle 3-21: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	59

Tabelle 3-22: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	61
Tabelle 3-23: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	61
Tabelle 3-24: Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs .....	63
Tabelle 3-25: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
Tabelle 3-26: Berechnung der Arzneimittelkosten nach der Hilfstaxe .....	66
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	68
Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	69
Tabelle 3-29: Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	70
Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) .....	71
Tabelle 3-31: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	72
Tabelle 3-32: Kosten der autologen Stammzelltransplantation (Stammzellentnahme) .....	74
Tabelle 3-33: Kosten der autologen Stammzelltransplantation (Stammzelltransplantation)...	75
Tabelle 3-34: Kosten der allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung (Stammzellentnahme) .....	76
Tabelle 3-35: Kosten der RIC allogenen SCT .....	77
Tabelle 3-36: Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der erwarteten Versorgungsanteile.....	79
Tabelle 3-37: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans.....	85
Tabelle 3-38: Dosierungsempfehlungen bei Neutropenie.....	94
Tabelle 3-39: Dosierungsempfehlungen für den Fall, dass sich eine periphere sensorische oder motorische Neuropathie entwickelt oder verschlechtert .....	95
Tabelle 3-40: In der Phase-2-Population berichtete Nebenwirkungen von ADCETRIS .....	102

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Alters- und geschlechtsspezifische Erkrankungsraten des Hodgkin-Lymphoms je 100.000 Einwohner .....	17
Abbildung 2: Risikogruppen des Hodgkin-Lymphoms .....	22
Abbildung 3: Therapiealgorithmus für das Hodgkin-Lymphom .....	24
Abbildung 4: Therapiealgorithmus mit Brentuximabvedotin .....	29
Abbildung 5: Intraindividuellem Vergleich des PFS von Brentuximabvedotin und der vorausgegangenen Chemotherapie.....	31
Abbildung 6: Schematische Darstellung der Zielpopulation in der Indikation Hodgkin-Lymphom .....	48
Abbildung 7: Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland im Zeitverlauf .....	49

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABVD	Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbacin
ASCT	Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation)
ATA	Antitherapeutic Antibodies (anti-therapeutische Antikörper)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BEACOPP	Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CR	Complete Remission (Komplette Remission)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DDD	Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DNA	Desoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
DRG	Diagnosis Related Group (Diagnosebezogene Fallgruppe)
e.V.	Eingetragener Verein
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for the Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GHSG	German Hodgkin Study Group
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HL	Hodgkin-Lymphom
HRS	Hodgkin-Reed-Sternberg
ICD	International Classification of Diseases

IRR	Infusion -Related Reactions (Infusionsbedingte Sofort- und Spät-Reaktionen)
IU	International Unit
JCV	John Cunningham Virus
KI	Konfidenzintervall
MMAE	Monomethyl-Auristatin E
NLPHL	Noduläres lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom
n.v.	Nicht verfügbar
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PFS	Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben)
P-gp	P-Glykoprotein
PML	progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PPS	Überlebenszeit (Post Progression Survival)
r/r	rezidiert oder refraktär
RIC	Reduced Intensity Conditioning (dosisreduzierte Konditionierung)
RKI	Robert Koch-Institut
sALCL	systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom)
SCT	Stem Cell Transplantation (Stammzelltransplantation)
SGB	Sozialgesetzbuch
TLS	Tumorlyse-Syndrom
WHO	World Health Organization

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

#### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Bei Brentuximabvedotin handelt es sich um das erste Arzneimittel mit einer Zulassung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL)

1. nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) oder
2. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt.

Die für Brentuximabvedotin zugelassene Indikation rezidiviertes oder refraktäres (r/r) CD30+ HL (**Anwendungsgebiet A**) umfasst Patienten, bei denen nach einer autologen Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT) wieder ein Rezidiv auftritt (Therapiesituation A1) und Patienten, die keine Kandidaten für eine ASCT sind (**Therapiesituation A2**). Eine ASCT kommt dann nicht in Frage, wenn das Alter oder der Allgemeinzustand des Patienten dagegenspricht oder mit der vorangegangenen Salvagetherapie kein Ansprechen des Tumors erreicht wurde (Sureda et al., 2012).

Für Brentuximabvedotin wurde eine Zulassung nach Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) bei der European Medicines Agency (EMA) beantragt. Die Anerkennung als Arzneimittel für seltene Leiden in Anwendungsgebiet A erfolgte am 15.01.2009 und wurde am 13.09.2012 bestätigt „for the treatment of Hodgkin lymphoma“ (EU/3/08/596) (Committee for Orphan Medicinal Products, 2012).

Aufgrund der Zulassung von Brentuximabvedotin als Orphan Drug gilt laut § 35a SGB V der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat nicht stattgefunden.

Takeda Pharma hat in einem Schreiben vom 27.03.2012 eine Beratung gemäß § 8 AM-NutzenV beim G-BA beantragt (Takeda Pharma, 2012a). Die Beratungsanforderungen wurden unter Vorgangsnummer 2012-B-013/-14 (Brentuximabvedotin zur Behandlung von Patienten mit r/r Hodgkin-Lymphomen sowie systemisch anaplastischen großzelligen Lymphomen) von der G-BA Geschäftsstelle geführt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012a).

Mit dem Antwortschreiben vom 12.04.2012 hat der G-BA Takeda Pharma angeboten, die Beratungsanfrage zurückzuziehen mit dem Hinweis, dass ein Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert sei, „obschon eine den in § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§5ff. VerfO niedergelegten Grundsätzen der entsprechenden Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist“. Die Verpflichtung des pharmazeutischen Unternehmers, „das Ausmaß und die therapeutische Bedeutung des gesetzlich fingierten Zusatznutzens gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 7 VerfO nachzuweisen“, bleibe hiervon unberührt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012a).

Takeda Pharma ist daraufhin dem Vorschlag des G-BA gefolgt und hat die Beratungsanfrage am 24.04.2012 zurückgezogen (Takeda Pharma, 2012b).

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige*

*Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Ein Zusatznutzen gilt im Fall der Orphan Drugs nach Kapitel 5 § 12 Nr.1 VerfO durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012c). Die Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht erforderlich.

Im Rahmen der Zulassungsstudien zu Brentuximabvedotin wurde keine randomisierte Vergleichsstudie durchgeführt. Das Ausmaß des Zusatznutzens für Brentuximabvedotin wird auf Grund der einarmigen nicht vergleichenden Phase II Zulassungsstudie, mithilfe historischer Kontrollen, und der im Zulassungsprozess durchgeführten zusätzlichen Analysen bestimmt.

Wissenschaftliche Beratungen vor Zulassung wurden von verschiedenen europäischen Behörden eingeholt (Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd.). Für die sehr stark vorbehandelten und behandlungsresistenten r/r HL Patienten gibt es kein von der Food and Drug Administration (FDA), EMA oder von Health Canada zugelassenes Medikament. Die für die Zulassung relevante Phase II Studie wurde unter einer speziellen Protokollbewertung (Special Protocol Assessment, SPA) der FDA durchgeführt.

Mit dem Scientific Advice des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) wurde anerkannt, dass kein standardisierter Kontrollarm festgelegt werden konnte, und dass eine hohe objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR) [und Rate an kompletter Remission (Complete Remission, CR)] einen signifikanten Nutzen in dieser speziellen Patientenpopulation darstellt. Der Rückgang der B-Symptomatik wurde mit einer erheblichen Reduktion des Tumors in Verbindung gebracht. Daher wurde die Wirksamkeit von Brentuximabvedotin in einer einarmigen Studie untersucht, wobei die ORR als primärer Endpunkt von einer unabhängigen Auswertungsstelle (Independent Review Facility, IRF) bewertet wurde.

Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde das Progressionsfreie Überleben (Progression-free Survival, PFS) unter Brentuximabvedotin intra-individuell verglichen mit der vorausgegangenen Chemotherapie nach ASCT. Dieses Verfahren wurde von den Behörden als aussagestark betrachtet (Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd., 2011b). Der intraindividuelle Vergleich war im klinischen Studienprotokoll spezifiziert [(Seattle Genetics Inc., 2010) Abschnitt 11.4.4.3].

Takeda Pharma führte weiterhin verschiedene Vergleiche der Studienergebnisse für HL mit historischen Kontrollen für die entsprechenden Populationen durch.

Im Zulassungsprozess wurde weiterhin vom CHMP angemerkt, dass die pivotale Studie SG035-0003 laut Einschlusskriterien nur Patienten nach einer ASCT enthalte (Therapiesituation A1) und Unsicherheit existiere bezüglich der Patienten, die keine Kandidaten für eine ASCT wären (Therapiesituation A2) (European Medicines Agency, 2011).

Daraufhin reichte Takeda dem CHMP eine Auswertung von 59 Patienten nach, um den Nutzen und die Indikation in der Therapiesituation A2 zu belegen (Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd., 2012). Dieses wurde als ausreichende Evidenz anerkannt und die Zulassung auch für diese Therapiesituation erteilt. Bei den 59 Patienten handelt es sich um 33 Patienten ohne ASCT aus klinischen Phase I Studien und 26 Patienten aus dem Named Patient Program (NPP). Alle 59 Patienten waren vor Behandlung mit Brentuximabvedotin keine Kandidaten für eine ASCT. Von den insgesamt 59 Patienten (Mittelwert von 5,3 Zyklen pro Patient, Median 4 Zyklen) hatten 41 Patienten die Standarddosis von 1,8 mg/kg alle 3 Wochen erhalten, alle weiteren Patienten erhielten eine geringere oder höhere Dosis (Phase I Studien).

Daten von Patienten mit r/r HL, ohne vorherige autologe Stammzelltransplantation, und unter einer Behandlung mit 1,8 mg/kg Brentuximabvedotin alle 3 Wochen wurden von Phase I Dosis-Eskalations- und klinischpharmakologischen Studien (n=15) sowie aus dem NPP (n=26) gewonnen. Analyse der Patientenmerkmale ergab ein Versagen von mehreren vorangegangenen Chemotherapien (Median 3 in einem Bereich von 1–7) vor der ersten Gabe von Brentuximabvedotin. Neunundfünfzig Prozent (59%) der Patienten befanden sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (Grad III oder IV). Die Ergebnisse dieser Phase I Studien und die Erfahrungen aus dem NPP zeigten, dass bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem HL ohne vorausgegangene autologe Stammzelltransplantation ein klinisch relevantes Ansprechen erreicht werden kann. Dies wurde durch eine von Studienärzten beurteilte objektive Ansprechrate von 54% und einer kompletten Remission von 22% nach im Mittel 5 Zyklen von Brentuximabvedotin belegt.

Die Patientengruppe zur Therapiesituation A2 besteht aus 59 Einzelfallberichten:

- SG035-0001 Phase I Dosiseskaltungsstudie (Dosierung alle 3 Wochen), n=10
- SG035-0002 Phase I Dosiseskaltungsstudie (Dosierung wöchentlich), n=10
- SG035-007 Phase I QTc Studie (1,8 mg/kg alle 3 Wochen), n=7
- TB-BC010088 Phase I, japanische Studie (1,8 mg/kg alle 3 Wochen), n=6
- Named Patient Program Case Series 1 (1,8 mg/kg alle 3 Wochen), n=14
- Named Patient Program Case Series 2 (1,8 mg/kg alle 3 Wochen), n=12

Die Positive Opinion des CHMP für ein Conditional Marketing Approval wurde am 19. Juli 2012 auf Basis der eingereichten Daten der Phase II Studie sowie auf Basis einer Auswertung

bestehend aus Phase I Daten und Case Reports aus dem NPP für die beiden Therapiesituationen A1 und A2 erteilt.

In seiner abschließenden Beurteilung fasste das CHMP seine Entscheidung folgendermaßen zusammen: „Bei dem günstigen Nutzen-Risiko-Profil ist die Option, eine CR und eine (weitere) Option für eine eventuell heilende Stammzelltransplantation (Stem Cell Transplantation, SCT) zu erreichen, das wesentliche Ergebnis für die vorgeschlagenen HL- und sALCL-Patientenpopulationen, die momentan ohne gute Therapiemöglichkeiten außer Palliativbehandlung sind. In Kombination mit der insgesamt schlechten Prognose für diese Patienten überwiegt die unmittelbare Verfügbarkeit von Brentuximabvedotin auf dem Markt das Risiko, das sich aus dem momentanen Fehlen zusätzlicher Daten ergibt“ [(European Medicines Agency und Committee for Medicinal Products for Human Use, 2012) S.92].

Folgende Maßnahmen nach der Zulassung wurden vom CHMP festgelegt:

- Follow-up der Gesamtüberlebensrate der Patienten in den Studien SG035-0003 und SG035-0004 inklusive Subgruppenanalyse der Patienten >100 kg. Die Daten sollen im Kontext historischer Kontrollen präsentiert werden.
- Eine Post-Authorisation Safety Study (PASS) sollte durchgeführt werden (n=500)
- Durchführung einer einarmigen Studie in Patienten mit r/r HL, die für eine ASCT nicht in Frage kommen, zur Untersuchung der Ansprechrate, PFS, Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), Anzahl der Patienten, die im Anschluss einer Transplantation erhalten sowie Sicherheit (etwa 60 Patienten), basierend auf einem CHMP genehmigten Protokoll.

Am 19. August 2011 gewährte die U.S. FDA eine beschleunigte Zulassung (Accelerated Approval) für Brentuximabvedotin für die Indikationen Hodgkin-Lymphom (HL) nach dem Versagen einer ASCT oder nach dem Versagen von mindestens zwei vorangegangenen Chemotherapieregimen auf Basis mehrerer Wirkstoffe (Anwendungsgebiet A) und sALCL (Anwendungsgebiet B) (Food and Drug Administration, 2011) (Modul 2, Abschnitt 2.2.3).

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die vorangegangenen Bewertungen des G-BA wurde auf der Internetseite des G-BA eingesehen (www.g-ba.de) (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012c).

Die zitierten Leitlinien und Behandlungsempfehlungen (Eichenauer et al., 2011) wurden auf Basis einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert. Die Recherche nach Leitlinien wurde in den Leitliniendatenbanken der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), des Guidelines International

Network (G-I-N) und des National Guideline Clearinghouse (NGC) durchgeführt. Zudem wurden die Internetseiten von fachübergreifenden und fachspezifischen nationalen und internationalen Leitlinienanbietern sowie klinischer Studienregister durchsucht, und zwar:

**Fachübergreifende Leitlinienanbieter:**

- Bundesärztekammer (BÄK)
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
- Nationale Versorgungsleitlinien (NVL)
- Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

**Fachspezifische nationale Leitlinienanbieter**

- Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
- Kompetenznetz Maligne Lymphome
- German Hodgkin Study Group (GHSg)

**Fachspezifische internationale Leitlinienanbieter**

- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
- International Society for Hematology and Stem Cells (ISEH)
- The Leukemia & Lymphoma Society (LLS)
- American Society of Hematology (ASH)
- American Society of Oncology (ASCO)
- British Society for Hematology (BSH)
- European Hematology Association (EHA)
- Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Onkologie (OEGHO)
- Hematology Society of Australia & New Zealand (HSANZ)
- Japanese Society of Hematology (JSH)
- Turkish Society of Hematology (THD)
- Nordic Lymphoma Group (NLG)
- Center for International Blood and Marrow Transplantation Research (CIBMTR)
- European Group of Blood and Marrow Transplantation (EBMT)
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)

### Klinische Studienregister

- Klinische Krebsregister, die auf der Homepage der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) gelistet sind
- Deutsche Register für Stammzelltransplantationen e.V. (DRST)
- Pädiatrischen Register für Stammzelltransplantationen (PRST)
- Studienregister Kompetenznetz Maligne Lymphome.

Die Recherche erfolgte zwischen dem 17. und 18. November 2011 auf den jeweiligen Internetseiten und zusätzlich am 07.03.2012 bei der DGHO und AWMF. Die Suchstrategie richtete sich nach den Eingabemöglichkeiten der unterschiedlichen Internetseiten. In den meisten Fällen erfolgte ein erster Rechschritt unter Verwendung des Wortes „Hodgkin“ oder „Lymphom“ und eine anschließende Handsuche.

### Bibliografische Recherche nach Leitlinien

Die bibliografische Recherche nach Leitlinien wurde am 18.11.2011 in der Literaturdatenbank Medline unter Verwendung der in Tabelle 3-1 dargestellten Suchbegriffe und Kombinationen durchgeführt.

Tabelle 3-1: Für die bibliografische Recherche verwendete Suchbegriffe.

Suche	Suchbegriff(e)
#1	Hodgkin disease OR Non-Hodgkin disease OR malignant Lymphoma OR non-Hodgkin lymphoma
#2	Search Guideline[TI] OR guidelines[TI]
#3	Search Recommendation[TI] OR recommendations[TI]
#4	Search consensus[TI]
#5	Search "position paper"[TI]
#6	Search "good clinical practice"[TI] OR "clinical practice guideline"[TI]
#7	Search Standard[TI] OR standards[TI]
#8	Search #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
#9	Search #1 AND #8

Auf den Internetseiten der Anbieter relevanter Leitlinien wurde zuletzt am 11.07.2012 geprüft, ob aktualisierte Versionen der Leitlinien vorliegen.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] Committee for Orphan Medicinal Products. 2012. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) meeting report on the review of applications for orphan designation (13. September 2012). (Data on file).
- [2] Eichenauer, D. A., Engert, A., Dreyling, M., et al. 2011. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 22, 55-58.
- [3] European Medicines Agency. 2011. CHMP Day 120 List of Questions - DRAFT: ADCETRIS (Brentuximab-Vedotin, SGN-35) (Data on file).
- [4] European Medicines Agency & Committee for Medicinal Products for Human Use. 2012. CHMP assessment report: Adcetris (Data on file).
- [5] Food and Drug Administration. 2011. Brentuximab Vedotin. Verfügbar: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm268969.htm> [Aufgerufen am 27.09.2012].
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2012a. Antwortschreiben: Ihre Beratungsanforderung 2012-B-013-14-Brentuximab Vedotin zur Behandlung von Patienten mit rezidivierten/refraktären Hodgkin-Lymphomen sowie systemisch analplastischen großzelligen Lymphomen (Data on file).
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2012b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses bei die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pirfenidon. Verfügbar: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1904/2012-03-15\\_AM-RL-XII\\_Pirfenidon\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1904/2012-03-15_AM-RL-XII_Pirfenidon_TrG.pdf) [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [8] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2012c. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tafamidis Meglumine. Verfügbar: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07\\_AM-RL-XII\\_Tafamidis\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_TrG.pdf) [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [9] Seattle Genetics Inc. 2010. A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (HL). Clinical Study Report (Data on file).
- [10] Sureda, A., Canals, C., Arranz, R., et al. 2012. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Linfomas/Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*, 97, 310-7.
- [11] Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd. 2011a. SGN-35: 2.5 Clinical Overview, submitted to EMA (Data on file).
- [12] Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd. 2011b. ADCETRIS (brentuximab vedotin): Responses to Day 120 Questions, Clinical: Major Objections and Other Concerns (Data on file).

- [13] Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd. 2012. ADCETRIS (brentuximab vedotin): Responses to Day 180 Questions, Clinical: Major Objections (Data on file).
- [14] Takeda Pharma. 2012a. Brentuximab Vedotin: Anlage I - Anforderungsformular (Hodgkin-Lymphom) (Data on file).
- [15] Takeda Pharma. 2012b. Antwort an G-BA: Rückzug der Beratungsanfrage (Data on file).

## **3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

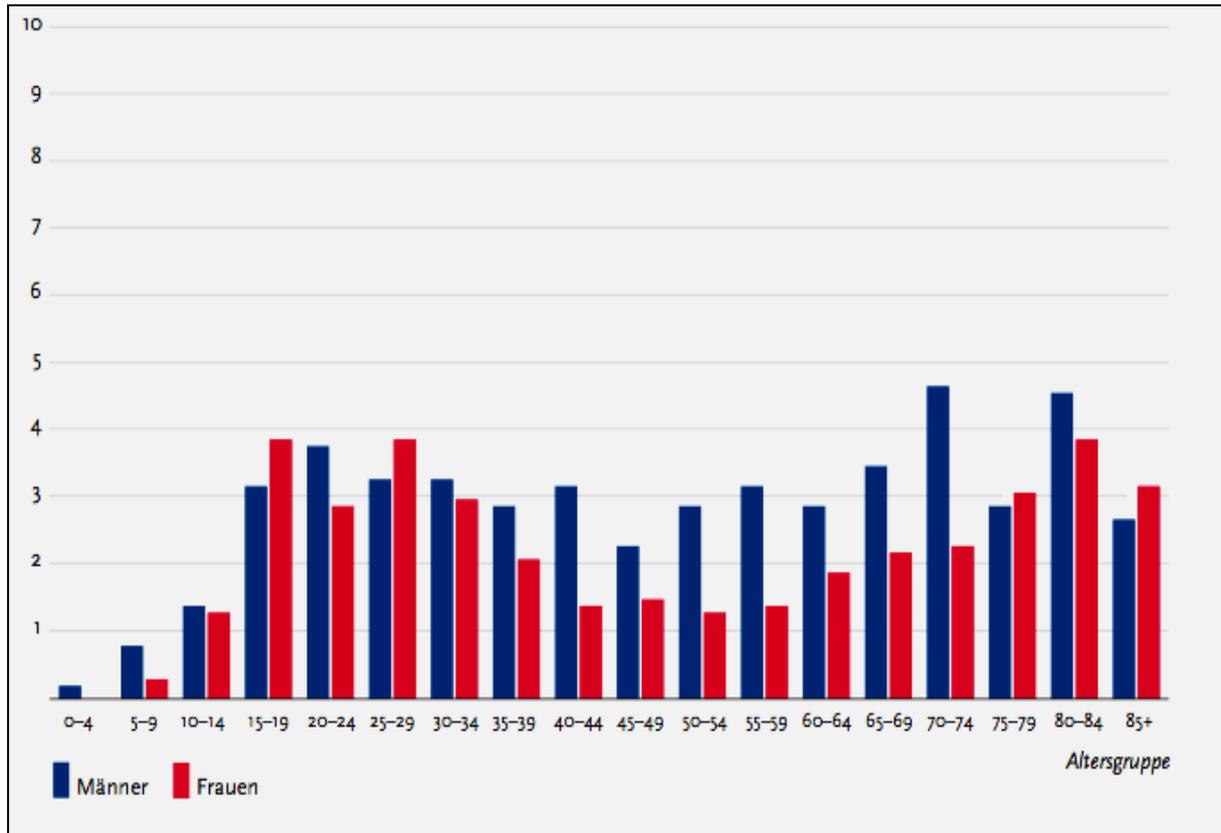
### **3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### **Inzidenz und Risikofaktoren**

Das HL (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10 (ICD 10) C81) ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems. Bei etwa 10-15% aller Lymphome handelt es sich um ein HL. (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2011; Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012)

Das HL gehört zu den seltenen Krebserkrankungen. In Deutschland erkranken daran jährlich etwa 1.981 bis 2.080 Menschen. (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, 2012a; Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012) Das HL ist trotz seiner Seltenheit eine der häufigsten malignen Erkrankungen im jungen Erwachsenenalter. Es werden zwei Peaks des Auftretens bezüglich des Alters der Patienten gefunden; ein Peak etwa bei 20-25 Lebensjahren und ein weiterer bei 70-75 Jahren (Thomas et al., 2002; Swerdlow, 2003). In entwickelten westlichen Ländern sind etwa 20% der HL Patienten >60 Jahre alt. Verglichen mit jüngeren Patienten stehen für diese Patienten aufgrund ihrer verringerte Verträglichkeit für eine Multichemotherapie nur eingeschränkt Behandlungsoptionen zur Verfügung (Borchmann et al., 2012). Die Krankheit HL ist trotz ihrer relativ geringen Inzidenz von gesellschaftlicher Bedeutung, da es sich bei den Erkrankten fast immer um Patienten im arbeitsfähigen Alter handelt. Die alters- und geschlechtsspezifischen Erkrankungsraten werden in Abbildung 1 dargestellt. Obwohl Männer insgesamt etwas öfter vom HL betroffen sind, werden im frühen Erwachsenenalter häufiger Frauen und Mädchen betroffen.



Quelle: (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012)

Abbildung 1: Alters- und geschlechtsspezifische Erkrankungsraten des Hodgkin-Lymphoms je 100.000 Einwohner

Die Risikofaktoren für das HL sind bisher weitgehend unklar. Die Entstehung des HL kann nach bisherigem Kenntnisstand nicht notwendigerweise auf lebensstilbedingte Risikofaktoren oder Umweltrisiken zurückgeführt werden. Angeborene oder erworbene Besonderheiten des Immunsystems sowie virale Infektionen werden als Ursachen diskutiert. Es ist allerdings nicht möglich, den Einfluss dieser Besonderheiten und Infektionen zu beziffern (Robert Koch-Institut, 2012b).

Eine Immunsuppression gilt als Risikofaktor für die Entstehung des HL. So haben Patienten mit einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder nach einer Organtransplantation ein erhöhtes Risiko an einem HL zu erkranken (Quinlan et al., 2010; Bohlius et al., 2011; Lanoy et al., 2011).

Ein weiterer, gut untersuchter, Risikofaktor in der Entstehung des HLs ist die Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus. Das Virus ist in den malignen Hodgkin-Reed-Sternberg (HRS) - Zellen von bis zu 40% aller HL-Patienten in westlichen Ländern nachweisbar (Massini et al., 2009; Hohaus et al., 2011; Robert Koch-Institut, 2012b).

Erbliche Faktoren können ebenfalls mit einem erhöhten Krankheitsrisiko für das HL einhergehen. So haben Kinder und Geschwister von Patienten mit Morbus Hodgkin ein

deutlich erhöhtes Risiko, selbst zu erkranken. Eindeutig risikosteigernde und vererbare Genveränderungen konnten in der bisherigen Forschung nicht identifiziert werden (Robert Koch-Institut, 2012b).

Auch Rauchen scheint die Entstehung eines HL begünstigen zu können (Castillo et al., 2011).

### **Diagnose und Klassifikation**

Die klinische Symptomatik des HL beinhaltet in ca. 80% bis 90% der Fälle eine schmerzlose Lymphknotenschwellung. Am häufigsten betroffen sind hierbei die zervikalen Lymphknoten (ca. 70%), seltener die axillären oder inguinalen Lymphknoten. Die mediastinalen Lymphknoten sind bei ca. 60% der Patienten bei Diagnosestellung betroffen. Etwa 40% der Patienten weisen zusätzlich eine B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) auf. Des Weiteren sind möglicherweise Leistungsminderung, Pruritus und Lymphknotenschmerz nach Alkoholkonsum („Alkoholschmerz“) zu beobachten. Je nach Befallsmuster kann es bei mediastinalen Lymphknotenschwellungen z.B. zu Reizhusten und bei Organbeteiligungen u.a. zu Hepatomegalie oder Splenomegalie (intraabdomineller Befall), Veränderungen des Blutbildes (Knochenmarksbefall) oder neurologischen und endokrinen Störungen kommen (Deutsche Krebsgesellschaft e. V. et al., 2012; Herold, 2012).

Da die Diagnose meist nicht aus dem Blutbild oder dem klinischen Bild zu stellen ist, basiert die Diagnose des HL regelmäßig auf einer Lymphknotenbiopsie bzw. Präparat nach Lymphknotenentfernung. Dort wird nach einem charakteristischen histologischen Befund (invasives Wachstum mit Zerstörung der Lymphknoten-Follikel, Anwesenheit von einkernigen Hodgkin-Zellen sowie mehrkerniger Reed-Sternberg Zellen) und den charakteristischen immunohistologischen Markern (beim klassischen Hodgkin CD30+ auf den HRS-Zellen) gesucht, um die Diagnose stellen zu können. Routinemäßig wird dabei in Deutschland ein zweiter Befund durch eines der pathologischen Referenzzentren erhoben.

Tabelle 3-2: WHO-Klassifikation der Hodgkin-Lymphome

WHO-Klassifikation 2008		Anteil an allen Hodgkin-Lymphomen
I	Noduläres lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom (NLPHL; Synonyme: LPHD, noduläres Paragranulom) <sup>1</sup>	5%
II	Klassisches Hodgkin-Lymphom; wird in 4 Subtypen unterteilt:	95%
IIa	Nodulär-sklerosierender Typ	65%
IIb	Mischtyp	25%
IIc	Lymphozytenreicher Typ	4%
IId	Lymphozytenarmer Typ	1%

WHO: World Health Organization, NLPHL: Noduläres lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom, LPHD: Lymphozyten Prädominantes Hodgkins-Lymphom

<sup>1</sup> NLPHL ist CD30-negativ; Patienten gehören deshalb nicht zur Zielpopulation.

Quelle: (Jaffe, 2009; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2012)

Die histologische Klassifikation des HL erfolgt nach der Klassifikation der World Health Organisation (WHO) (siehe Tabelle 3-2) (Jaffe, 2009). Grundsätzlich kann das noduläre lymphozyten-prädominante Hodgkin-Lymphom (NLPHL) als eigenständige Erkrankungsform (5% der HL-Fälle) vom klassischen HL unterschieden werden. Das hat insoweit Bedeutung, als dass die Zellen des NLPHL keine CD30-Antigene exprimieren und daher für eine Therapie mit Brentuximabvedotin nicht geeignet ist (Kriz et al., 2010). Das klassische HL ist durch das Vorkommen einkerniger Hodgkin-Zellen sowie mehrkerniger Reed-Sternberg-Zellen charakterisiert (Thomas et al., 2004; Re et al., 2005), die immer das CD30-Antigen exprimieren. Aufgrund dieser charakteristischen CD30-Exprimierung der HRS-Zellen stellt das klassische HL eine Zielpopulation für Brentuximabvedotin dar, da es spezifisch und selektiv CD30-exprimierende Zellen angreift.

Die Stadieneinteilung des HL erfolgt nach der modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation und ist für die Therapieentscheidung relevant [siehe Tabelle 3-3; (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2012)].

Tabelle 3-3: Stadieneinteilung des Hodgkin-Lymphoms nach der modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation

Stadium	Befallsmuster
Stadium I	Befall einer Lymphknotenregion oder ein einziger lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems.
Stadium II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells oder lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems und von Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells.
Stadium III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen bzw. von Organen außerhalb des lymphatischen Systems auf beiden Seiten des Zwerchfells.
Stadium IV	Nicht lokalisierter, diffuser oder disseminierter Befall einer oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von lymphatischem Gewebe.
Zusatz A	Es liegen keine B-Symptome vor.
Zusatz B	Es liegen B-Symptome (Fieber >38°C, Nachtschweiß, Gewichtsverlust >10% in den letzten 6 Monaten) vor
Zum lymphatischen System werden gezählt: Die Lymphknoten, die Milz, der Thymus, das Knochenmark, der Waldeyer-Rachenring, der Blinddarm und die Peyer-Plaques.	

Quelle: (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2012)

Hinsichtlich der prognostisch ungünstigen Faktoren gibt es je nach Studiengruppe verschiedene Einschätzungen [siehe Tabelle 3-4; (National Comprehensive Cancer Network, 2012)].

Tabelle 3-4: Relevante Risikofaktorkombinationen des Hodgkin-Lymphoms nach Studiengruppe

Risikofaktor	Studiengruppe			
	GHSB	EORTC	NCIC	NCCN
Alter (Jahre)		≥50	≥40	
Histologie			Mischtyp oder lymphozytenarmer Typ	
BSG und B-Symptome	>50mm/h bei fehlender B-Symptomatik; >30mm/h bei B-Symptomatik	>50mm/h bei fehlender B-Symptomatik; >30mm/h bei B-Symptomatik	>50mm/h bei fehlender B-Symptomatik; jeder Wert bei B-Symptomatik	>50mm/h bei fehlender B-Symptomatik; jeder Wert bei B-Symptomatik
Mediastinale Tumormasse	MMR >0,33	MTR >0,35	MMR >0,33	MMR >0,33
Anzahl der befallenen Lymphknoten	>2	>3	>3	>3
Extranodaler Befall	Jeder			
Großer Mediastinaltumor			>20cm	>10cm

BSG: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, GHSB: German Hodgkin Study Group, EORTC : European Organization for the Research and Treatment of Cancer, NCIC: National Cancer Institute Canada, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, MC: Mixed Cell type (Mischzelltyp), LD:Lymphocyte-depleted Type (lymphozytenarmer Typ), MMR: Mediastinal Mass Ratio (mediastinales Massenverhältnis), MTR: Mediastinal Thoracic Ratio (Mediastinum/Thorax-Quotient).

Quelle: (National Comprehensive Cancer Network, 2012)

Die Kombinationen der prognostisch ungünstigen Faktoren zusammen mit der Stadieneinteilung nach Ann-Arbor lassen die Eingruppierung in eine Risikogruppe zu, nach der die Therapieentscheidung getroffen wird [Abbildung 2; (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2012)].

		Ann-Arbor-Stadium			
		IA, IB, IIA	IIB	IIIA	IIIB, IVA, IVB
Risikofaktoren	Ohne RF	Frühe (limitierte) Stadien		Fortgeschrittene Stadien	
	≥ 3 befallene LK-Areale	Intermediäre Stadien			
	Hohe BSG				
	Großer Mediastinaltumor				
	E-Befall				
RF: Risikofaktor, LK: Lymphknoten, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, E-Befall: extranodaler Befall					

RF: Risikofaktor, LK: Lymphknoten, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, E-Befall: extranodaler Befall

Quelle: (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2012)

Abbildung 2: Risikogruppen des Hodgkin-Lymphoms

### Beschreibung der Therapieziele und der Zielpopulation

Beim r/r HL wird mit einer Therapie das Ziel verfolgt, eine CR oder eine (erneute) Möglichkeit für eine eventuell heilende SCT bei einer stark vorbehandelten und schwierig zu therapierenden Patientengruppen zu erreichen, die momentan ohne effektive Therapiemöglichkeiten sind.

Die Zielpopulation für Brentuximabvedotin (ADCETRIS) wird entsprechend der Fachinformation definiert:

„ADCETRIS wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL):

1. nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) oder
2. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt.“ (SmPC/Fachinformation, 2012)

Derzeit existieren keine einheitlichen Therapiestandards für die Behandlung von Patienten beim r/r HL. Die in den Leitlinien genannten therapeutischen Optionen umfassen die allogene SCT mit dosisreduzierter Konditionierung (Reduced Intensity Conditioning, RIC) bzw. in Einzelfällen eine erneute ASCT. Für Patienten, die für eine weitere SCT nicht geeignet sind, bestehen therapeutische Alternativen in einer palliativen Mono- oder Kombinationschemotherapie, Radiotherapie bei lokalisiertem Residualtumor oder Best Supportive Care (z.B. adäquate Schmerztherapie) [siehe auch Abschnitt 3.2.2; (Eichenauer et al., 2011; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2012; Herold, 2012; National Comprehensive Cancer Network, 2012)] Wenn eine ASCT keine bleibende

Remission für den HL-Patienten ermöglicht und ein erneutes Rezidiv auftritt, kommt für jüngere Patienten ohne wesentliche Komorbiditäten dann oft nur eine allogene SCT in Frage.

Die Prognose für die r/r HL-Patienten ist schlecht. Derzeit gibt es nur wenige alternative therapeutische Ansätze. Diese weisen hohe Toxizitäts- und Mortalitätsraten auf (Borchmann et al., 2012). Die Ergebnisse dieser Alternativen sind daher nicht zufriedenstellend (Crump, 2008; Kuruvilla et al., 2011).

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### **Darstellung des therapeutischen Bedarfs in den jeweiligen Therapiesituationen**

Das HL ist allgemein eine gut behandelbare maligne Erkrankung. In den letzten 30 Jahren haben sich die Langzeit-Überlebensraten stark verbessert und das HL stellt heute eines der am besten therapierbaren malignen Erkrankungen dar. Das zeigt sich auch bei den relativ guten 5-Jahres-Überlebensraten, die im Jahre 2004 in Deutschland bei 87% bis 97% liegen (Robert Koch-Institut et al., 2010).

Allerdings stellen r/r HL-Patienten, bei denen die Standard- Erstlinientherapien nicht anschlagen (primär refraktäre Patienten) oder nach erfolgter Behandlung erneut ein Rezidiv auftritt (rezidierte Patienten), ein therapeutisches Problem dar. Hier fehlen effektive Therapieoptionen mit einer hohen Ansprechrate, um diese Patienten (wieder) in Remission zu führen. Bei diesen r/r HL-Patienten gibt es einen grossen Bedarf an neuen, effektiven Therapien, weshalb Brentuximabvedotin gezielt für diese Patienten entwickelt wurde.

Abbildung 3 gibt einen Überblick über die Behandlungsmöglichkeiten in der Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie

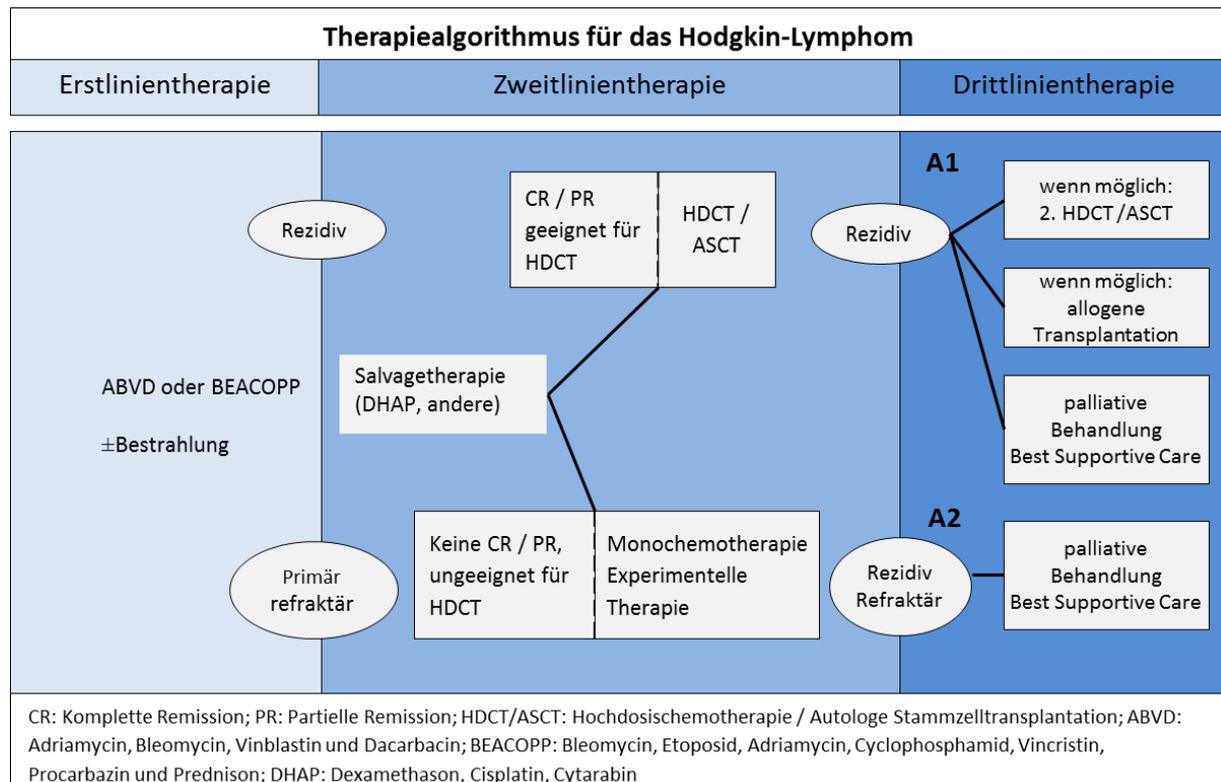


Abbildung 3: Therapiealgorithmus für das Hodgkin-Lymphom

### ***Erstlinientherapie***

Etablierte Erstlinientherapien sind das ABDV-Regime (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) und das BEACOPP-Regime (Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin (Oncovin), Procarbazin, Prednison), gegebenenfalls in Kombination mit einer Bestrahlungstherapie. Nur wenige Patienten mit HL rezidivieren nach Erstlinientherapie. Primär refraktäre oder nach Erreichen einer Remission rezidierte Patienten können in vielen Fällen nicht mehr in Remission gebracht werden und stellen damit ein Problemkollektiv dar.

### ***Zweitlinientherapie***

Bei Versagen der Erstlinientherapie erhalten sowohl primär refraktäre Patienten als auch rezidierte Patienten eine weitere Kombinationschemotherapie (Salvagetherapie) mit DHAP (Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin) oder einem anderen Salvagetherapieregime. Patienten, die mittels Salvagetherapie in eine komplette oder partielle Remission gelangen (chemosensitive Erkrankung), erhalten - sofern Alter und Allgemeinzustand dies erlauben - eine Hochdosischemotherapie mit anschliessender ASCT (Schmitz et al., 2002). Der therapeutische Bedarf besteht in diesem Falle (Therapiesituation A2) darin diese r/r HL-Patienten mit grosser Wahrscheinlichkeit und ohne schwerwiegende Nebenwirkungen in einen Remissionsstatus zu bringen mit dem Ziel auch diesen Patienten eine ASCT (oder ggf. allogene SCT) zu ermöglichen.

Bei einer ASCT werden die Blutstammzellen vom Patienten selbst gewonnen. Am Beginn des Behandlungszyklus steht zunächst eine Induktions-Chemotherapie, mit Hilfe derer der Tumor soweit wie möglich reduziert werden soll gefolgt von einer Hochdosischemotherapie. Für die Transplantation werden dem Patienten anschließend körpereigene Blutstammzellen entnommen. Nach Entnahme der Blutstammzellen erfolgt die Konditionierung mittels einer myeloablativen Hochdosischemotherapie und ggf. einer Bestrahlung. Im Anschluss an die Konditionierung erfolgt die Re-infusion der Stammzellen. Ziel der Konditionierung und wichtigster Faktor für ein lang anhaltendes Überleben nach ASCT ist es, eine komplette Remission zu erzielen (Copelan, 2006).

### ***Auftreten von Rezidiven nach ASCT - Drittlinientherapie (Therapiesituation A1)***

Erneute Rezidive nach einer ASCT treten relativ häufig auf. Etwa 38-50% der Patienten, entwickeln nach einer ASCT bei vorangegangener Primärtherapie ein erneutes Rezidiv [siehe Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-14; (Varterasian et al., 1995; Shamash et al., 2000; Kewalramani et al., 2003; Paltiel et al., 2003; Majhail et al., 2006; Sirohi et al., 2008; Moskowitz et al., 2009)]. Die Prognose der Patienten mit Rezidiv nach ASCT ist schlecht.

Die umfangreichste retrospektive Erhebung zum Überleben und zum Auftreten von Rezidiven nach ASCT stammt aus einem internationalen Patientenregister (Arai et al., im Druck). Dort wurde ein Patientenkollektiv von 756 Patienten mit einem r/r HL nach ASCT untersucht. Die Transplantationen wurden in einem Zeitraum von 1981 bis 2007 durchgeführt; 86% der Transplantationen erfolgten nach 1990. Das mediane Alter der Patienten bei der Transplantation war 31 Jahre (2-71 Jahre) und es wurden 452 Männer und 304 Frauen in das Patientenregister eingeschlossen. Unter Nutzung aller zur Verfügung stehenden Therapien konnte bei diesem Patientenkollektiv eine mediane Überlebenszeit (Post Progression Survival, PPS) nach ASCT von 1,3 Jahren beobachtet werden (Horning et al., 2008; Arai et al., im Druck). Ein Rezidiv wurde bei 71% der Patienten innerhalb eines Jahres nach ASCT berichtet (Arai et al., im Druck).

Wenn der HL-Patient nach einer ASCT nicht in eine bleibende Remission gerät und ein erneutes Rezidiv auftritt, sind die Therapieoptionen sehr begrenzt. Eine weitere Salvagechemotherapie hat eine schlechte Prognose. Dies belegt eine Meta-Analyse von insgesamt 296 r/r HL-Patienten in 9 Studien nach ASCT (Huebner et al., 2012). Die Analyse beinhaltete eine ganze Reihe unterschiedlicher Regime von Mono- und Kombinationschemotherapien, da keine Standardtherapie für r/r HL-Patienten existiert. In der Meta-Analyse wurde berichtet, dass bei r/r HL-Patienten bei Rezidiv nach ASCT eine geschätzte Gesamtrate von CR über alle Studien von 15% auftritt [95% Konfidenzintervall (KI): 6,5, 23,5]. In einer weiteren Meta-Analyse von insgesamt 31 klinischen Studien mit evaluierbaren OS-Daten in r/r HL-Patienten (Thompson et al., 2012) wurde die schlechte Prognose der Patienten mit Rezidiv nach ASCT bestätigt.

Für jüngere Patienten ohne wesentliche Komorbiditäten kommt in diesen Fällen oft nur noch eine allogene SCT in Frage, die wegen des bekannten Graft-versus-Lymphom Effektes eine weitere Therapiemöglichkeit darstellt (Jones et al., 1991). Bei der allogenen SCT werden die

Stammzellen von einem geeigneten, gesunden Fremdspender gewonnen. Der Transplantation geht immer eine Konditionierungsphase voran, in der die Menge an malignen Zellen reduziert und das Empfängermark zerstört wird. Die Spenderstammzellen ersetzen nach der Transplantation das Knochenmark des Empfängers (siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2). Nebenwirkungen bei der Transplantation von nicht-körper eigenen Stammzellen sind Abstoßungsreaktion (Graft-versus-Host-Reaktion), d.h. die Abstoßungsreaktion des Transplantates durch den Empfängerorganismus und die durch Immunsuppression erhöhte Gefahr von Infektionen (Copelan, 2006). Patienten, die chemoresistent sind, erzielen deutlich schlechtere Ergebnisse nach allogener SCT als Patienten mit chemosensitiver Hodgkin-Erkrankung (Robinson et al., 2009; Sureda et al., 2012). Ein lang anhaltendes Überleben nach allogener SCT hängt außerdem stark vom Erreichen einer kompletten Remission vor der Transplantation ab (Robinson et al., 2009; Sarina et al., 2010). Des Weiteren ist der Einsatz einer allogenen SCT nur möglich, wenn ein geeigneter Spender vorhanden ist. Eine allogene SCT ist auch nur dann indiziert, wenn der Patient auf die vorhergehende Chemotherapie angesprochen (Sureda et al., 2012) und sich unmittelbar vor Transplantation in Remission befunden hat.

Grundsätzlich kommen in dieser Situation (in Einzelfällen) eine erneute ASCT oder allogene SCT (Gobbi et al., 2012) sowie die palliative Therapie bzw. Best Supportive Care als Alternativen in Betracht. Die individuelle Therapieentscheidung erfolgt unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses (Eichenauer et al., 2011; Deutsche Krebsgesellschaft e. V. et al., 2012). Auch hier besteht ein dringender therapeutischer Bedarf nach neuen effektiven Therapien, die die r/r HL-Patienten in eine Remission führen, damit eine allogene SCT als weitere therapeutische Option möglich wird.

### ***Fälle in denen eine ASCT keine Behandlungsoption darstellt - Drittlinietherapie (Therapiesituation A2)***

Eine ASCT kommt nicht in Frage, wenn das Alter (>60 Jahre) oder der Allgemeinzustand des Patienten dagegenspricht oder mit der vorangehenden Salvagetherapie kein Ansprechen des Tumors erreicht wird (Borchmann et al., 2012; Sureda et al., 2012). Neben einer experimentellen Behandlung im Rahmen klinischer Studien kann diesen Patienten bisher nur eine symptomatische Behandlung (Best Supportive Care) bzw. eine palliative Behandlung mit lokaler Strahlentherapie oder einer Monochemotherapie (Gemcitabin, Vinblastin, Vinorelbin, niedrigdosiertem Etoposid allein oder in Kombination mit Steroiden) angeboten werden. Diese Therapien haben allerdings eine schlechte Prognose (Crump, 2008; Kuruvilla et al., 2011).

In einer Meta-Analyse (Huebner et al., 2012) wurden insgesamt 309 r/r HL-Patienten in sieben Studien, die keine ASCT erhalten haben, analysiert. Die Analyse beinhaltete eine ganze Reihe unterschiedlicher Regime von Mono- und Kombinationschemotherapien, da auch hier keine Standardtherapie bei r/r HL existiert. In der Meta-Analyse wurde für r/r HL-Patienten, die keine ASCT erhalten hatten, eine über alle Studien geschätzte Gesamt-CR-Rate von 35% (95% KI: 16,9, 52,2) beschrieben. Für r/r HL-Patienten, die nach derzeitiger Datenlage keine Kandidaten für ASCT sind, besteht somit der dringliche Bedarf neue

Therapiestrategien einzusetzen, um diese Patientengruppe entweder in Remission zu bringen, um diesen doch noch eine ASCT als mögliche kurative Maßnahme zu ermöglichen (Erreichen einer notwendigen Remission), oder zumindest die Chance auf ein längeres Überleben bei guter Lebensqualität zu bieten.

### ***Hochrisikogruppen – Zeitpunkt eines Rezidivs nach ASCT und B-Symptomatik***

Patienten mit einem frühen Rezidiv nach ASCT (<1 Jahr) stellen eine Hochrisikogruppe dar, bei denen die Prognose schlecht und die Therapiemöglichkeiten begrenzt sind (Kewalramani et al., 2003). Beim r/r HL ist bekannt, dass der Zeitpunkt des Rezidivs nach ASCT einen der wichtigsten prognostischen Faktoren darstellt (Josting, 2010). In der Auswertung eines ASCT-Patientenregisters wurde ein Rezidiv nach ASCT innerhalb eines Jahres bei 71% der Patienten der gesamten ASCT-Rezidive gefunden. In diesem Hochrisiko-Patientenkollektiv (Rezidiv <1 Jahr nach ASCT) lag die mediane PPS nach Rezidiv bei weniger als 12 Monaten, während die mediane Überlebenszeit bei Rezidiven >1 Jahr nach ASCT bei mehr als zwei Jahren lag (Arai et al., im Druck). Dieser Überlebensunterschied war statistisch signifikant ( $p < 0.0001$ ). In einer anderen Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Wirksamkeit der Zweit-ASCT bei Patienten mit spätem Rezidiv nach erster ASCT höher ist als die Wirksamkeit bei Patienten mit frühem Rezidiv. In einer retrospektiven Analyse von 40 Lymphom-Patienten (davon 21 mit HL), die eine zweite ASCT erhielten, lag die behandlungsassoziierte Mortalität nach 100 Tagen bei 11% und das PFS und OS nach 5 Jahren bei 30%. Patienten, die eine zweite Transplantation binnen eines Jahres nach der ersten erhielten, hatten ein deutlich unterlegenes 5-Jahres-PFS (0%) gegenüber Patienten, die mit mindestens einem Jahr Abstand zur ersten Transplantation die zweite Transplantation erhielten (32%) (Smith et al., 2008).

### ***Hochrisikogruppen – B-Symptomatik***

Es ist ebenso bekannt, dass das Vorliegen einer B-Symptomatik (Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsabnahme) eine bedeutende prognostische Bedeutung nach ASCT hat. Eine Auswertung eines Patientenregisters der GHSG von r/r HL-Patienten zeigte, dass das Vorhandensein von B-Symptomen vor ASCT ein statistisch signifikanter Risikofaktor für ein Rezidiv nach autologer SCT darstellt (Müller et al., 2012). Während in diesem Patientenregister nach einem Jahr nach ASCT noch 68% (63/93) der Patienten ohne B-Symptomatik (vor Transplantation) lebten, überlebten in der Gruppe mit zuvor bestehenden B-Symptomen im gleichen Zeitraum nur 43% (22/51) der Patienten ( $p = 0.005$ ). In einer weiteren Studie von insgesamt 141 r/r HL-Patienten nach ASCT, wurde bei chemosensitiven Patienten (91/141), die danach zur ASCT gelangten, nur die B-Symptomatik als prognostischer Faktor gefunden (Majhail et al., 2006). Die 10-Jahres PFS nach ASCT betrug 67% (95% KI, 53%-81%) bei Patienten ohne B-Symptomen, verglichen mit 45% (95% KI, 26%-64%) in solchen Patienten mit B-Symptomen während des prä-ASCT Rezidivs ( $p = 0.03$ ).

### ***Zusammenfassung des therapeutischen Bedarfes innerhalb der Erkrankung***

Auf Basis der bisher verfügbaren therapeutischen Optionen stellen Einleitung und Erhalt einer Remission für Patienten nach Versagen der Erst- und Zweitlinientherapie ein therapeutisches Problem dar. Bei primär refraktären Patienten, die deshalb nicht Kandidaten für eine

Transplantation sind, besteht dringender Bedarf an effektiven Therapien, die einen Remissionsstatus einleiten und damit eine ASCT ermöglichen. Erleiden Patienten nach ASCT ein Rezidiv, stehen zurzeit nur sehr begrenzt Behandlungsmöglichkeiten bei gleichzeitig schlechter Prognose zur Verfügung. Dabei stellen insbesondere Patienten mit frühem Rezidiv und mit B-Symptomatik vor ASCT Hochrisikogruppen dar. Während für jüngere Patienten ohne Komorbiditäten eine allogene SCT in Frage kommt, steht für ältere Patienten, Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand oder ohne Ansprechen des Tumors nur noch eine symptomatische oder palliative Behandlung zur Verfügung. Für diese Patienten sind die Prognosen schlecht. Es besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an neuen Therapiestrategien, um diese stark vorbehandelten Patienten in Remission zu bringen und eine ASCT oder allogene SCT zu ermöglichen.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Brentuximabvedotin**

Brentuximabvedotin ist die erste zugelassene medikamentöse Therapie im Anwendungsgebiet A (rezidiviertem oder refraktärem CD30+ HL). Für Patienten im Anwendungsgebiet A gibt es derzeit keine allgemein anerkannte und effektive nebenwirkungsarme Behandlungsmöglichkeit mit kurativem Potential, die zur Behandlung des r/r HL nach einer ASCT (A1) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt, empfohlen wird (A2).

In der Zulassungsstudie (Studie SG035-0003) wurden 102 Patienten mit Rezidiv nach ASCT (A1) untersucht. Eine dem CHMP vorgelegte Auswertung (Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd., 2012) fasste 59 Patienten zusammen, die keine Kandidaten für eine ASCT waren (A2), aber in klinischen Phase I Studien oder im NPP Brentuximabvedotin erhalten hatten.

Die zugelassene Indikation von Brentuximabvedotin und die damit verbundene neuen Behandlungsmöglichkeiten des r/r HL werden in Abbildung 4 veranschaulicht.

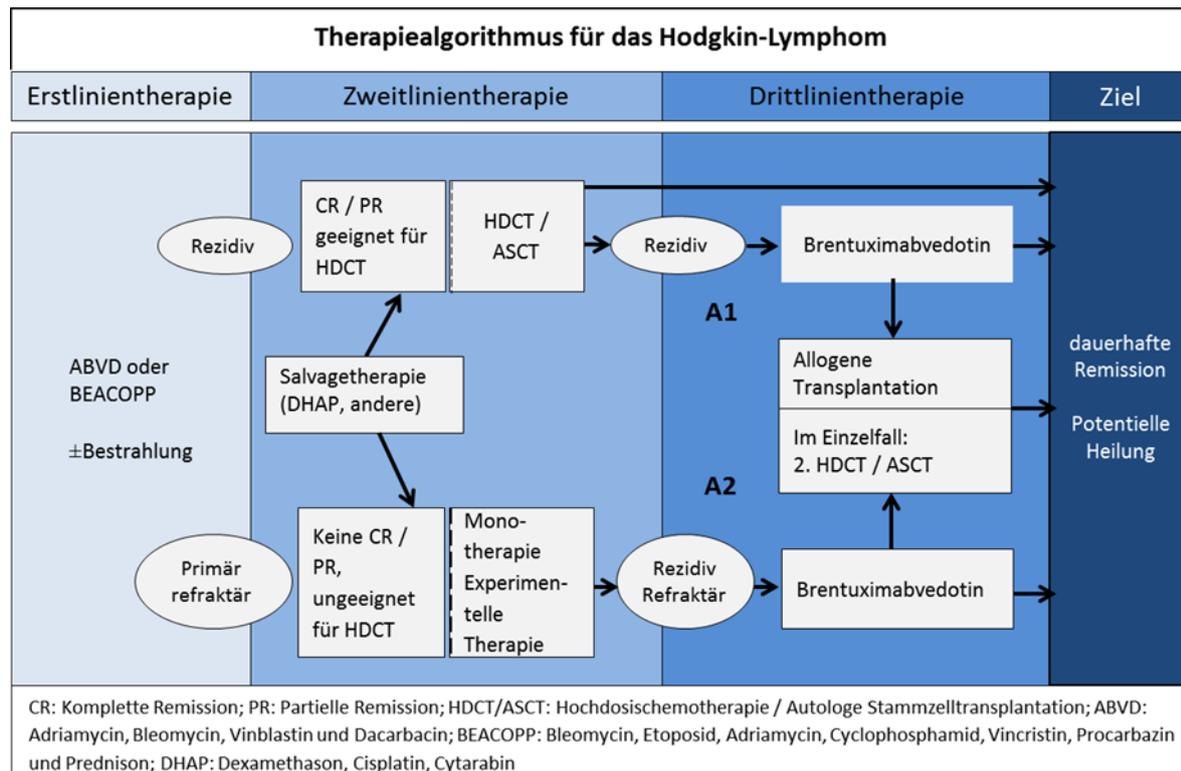


Abbildung 4: Therapiealgorithmus mit Brentuximabvedotin

### ***Brentuximabvedotin verlängert das Gesamtüberleben bei r/r HL-Patienten im Vergleich zu historischen Kontrollen***

In der Zulassungsstudie für Brentuximabvedotin in der Therapiesituation A1 (Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r CD30+ HL nach ASCT) wurde ein Gesamtüberleben der Gesamt-Studienpopulation von 27,0 Monaten (2,3 Jahre) (Seattle Genetics Inc., 2011) und eine ORR von 75% beobachtet [(Seattle Genetics Inc., 2010a) Abschnitt 11.4.1.1]. Dieses Therapieergebnis steht für ein Patientenkollektiv, bei dem bereits mehrere vorangegangene Therapien, inklusive einer ASCT, versagt haben und diese Patienten nun vor Behandlung mit Brentuximabvedotin erneut rezidierten und progredient waren. Ein Patientenkollektiv mit einem r/r HL nach ASCT, das unter Behandlung von derzeit verfügbaren Therapien steht, hat laut des bereits erwähnten Patientenregisters von 756 ASCT-Patienten eine mediane PPS von 1,3 Jahren (Horning et al., 2008; Arai et al., im Druck). Im Vergleich zu dieser historischen Kontrolle mit vergleichbaren Patienten in der Therapiesituation A1 unter Nutzung aller bisher verfügbaren Therapien (Arai et al., im Druck) erreicht Brentuximabvedotin in diesem schwierig zu therapierenden Patientenkollektiv einen Überlebensvorteil von ca. einem Jahr gegenüber allen bisher verfügbaren Therapien.

Unterstützt werden diese Ergebnisse durch eine weitere systematische Übersichtsarbeit, die beim 17th Congress of the European Hematology Association (EHA); June 14–17, 2012, in Amsterdam als Poster präsentiert wurde (Thompson et al., 2012). Wenn auch die Ergebnisse dieser Arbeit aufgrund der verwendeten Methodik (narrativer, nicht adjustierter Vergleich)

und des Evidenzlevels der Nachweise (nicht kontrollierte Studien, auch retrospektive Untersuchungen) in ihrer Aussagekraft beschränkt sind, so zeigt sich dennoch ein Hinweis auf eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch Brentuximabvedotin gegenüber anderen Behandlungsoptionen.

### ***Brentuximabvedotin erhöht die objektive Ansprechraten bei r/r HL-Patienten im Vergleich zu historischen Kontrollen***

In der Population der Zulassungsstudie wurde eine ORR von 75% beobachtet [(Seattle Genetics Inc., 2010a) Abschnitt 11.4.1.1], wobei die CR 33% betrug. Diese Ansprechraten sind denen in einer vergleichbaren r/r HL-Patientenpopulation mit anderen Chemotherapien überlegen. Bei einer Meta-Analyse von 296 r/r HL-Patienten in neun Studien nach ASCT (A1) unter Verwendung einer ganzen Reihe unterschiedlicher Regime von Mono- und Kombinationschemotherapien wurde eine geschätzte Gesamtrate von CR über alle Studien von 15% (95% KI: 6,5, 23,5) gefunden (Huebner et al., 2012). Diese CR-Rate war signifikant ( $p=0.005$ ) geringer als die bei der Zulassungsstudie von Brentuximabvedotin gefundene CR-Rate von 33%.

### ***Brentuximabvedotin verlängert das progressionsfreie Überleben im Vergleich zur vorausgegangenen Chemotherapie***

Wenn die Erstlinientherapie zu einem Ansprechen des Tumors geführt hat, der Patient aber ein Rezidiv erleidet, wird meist als weitere Therapieoption eine ASCT angestrebt, falls keine Kontraindikationen vorliegen. Nach der ASCT rezidivieren bis zu 50% der Patienten erneut (Majhail et al., 2006). Die Zulassungsstudie (Studie SG035-0003) wurde mit 102 Patienten mit Rezidiv nach ASCT durchgeführt.

Der Zusatznutzen von Brentuximabvedotin im Vergleich zu anderen möglichen Therapien, die r/r-HL-Patienten zur Verfügung stehen, konnte deutlich in einer im Studienprotokoll spezifizierten Analyse der Zulassungsstudie gezeigt werden [(Seattle Genetics Inc., 2010a) Abschnitt 11.4.4.3]. Im Laufe des Zulassungsverfahrens war diese Analyse vom CHMP positiv hervorgehoben worden (European Medicines Agency und Committee for Medicinal Products for Human Use, 2012). Bei 57 von 102 Patienten in der Zulassungsstudie war nach der ASCT, aber noch vor Behandlung mit Brentuximabvedotin, eine weitere systemische Therapie durchgeführt worden. Diese Therapien umfassten eine große Anzahl von derzeitigen verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten, unter anderem hatten 26 Patienten eine Kombinationschemotherapie erhalten. Die Analyse der 57 Patienten erfolgte intra-individuell, wobei der Therapieerfolg mit Brentuximabvedotin beim gleichen Patienten mit dem der direkt vorangegangenen Therapie nach ASCT verglichen wurde.

Das mediane PFS (per Studienarzt) nach Brentuximabvedotin betrug dabei 34,0 Wochen, verglichen mit dem PFS der vorausgegangenen Therapie von 17,9 Wochen [(Seattle Genetics Inc., 2010a) Table 11-16]. Eine korrelierte Überlebensanalyse des PFS (per Studienarzt) nach

Brentuximabvedotin und des PFS nach vorangegangener Therapie ergab eine Hazard Ratio von 0,40 (Brentuximabvedotin vs. vorherige systemische Therapie,  $p < 0,001$ ). Dies weist darauf hin, dass das progressionsfreie Überleben nach Brentuximabvedotin im Vergleich zur vorausgegangenen Therapie signifikant verlängert ist und entspricht etwa einem 60%igen Rückgang des Risikos von Progression oder Tod des Patienten nach Behandlung mit Brentuximabvedotin im Vergleich mit einer Vielzahl der bisher angewandten Therapien. Eine Kaplan-Meier-Kurve des PFS (per Studienarzt) nach Brentuximabvedotin (schwarze Linie) im Vergleich zum PFS der vorausgegangenen Therapie nach ASCT (rote Linie) veranschaulicht diesen Vorteil von Brentuximabvedotin, der sich unabhängig von vorangegangenen Therapien einstellt (Abbildung 5).

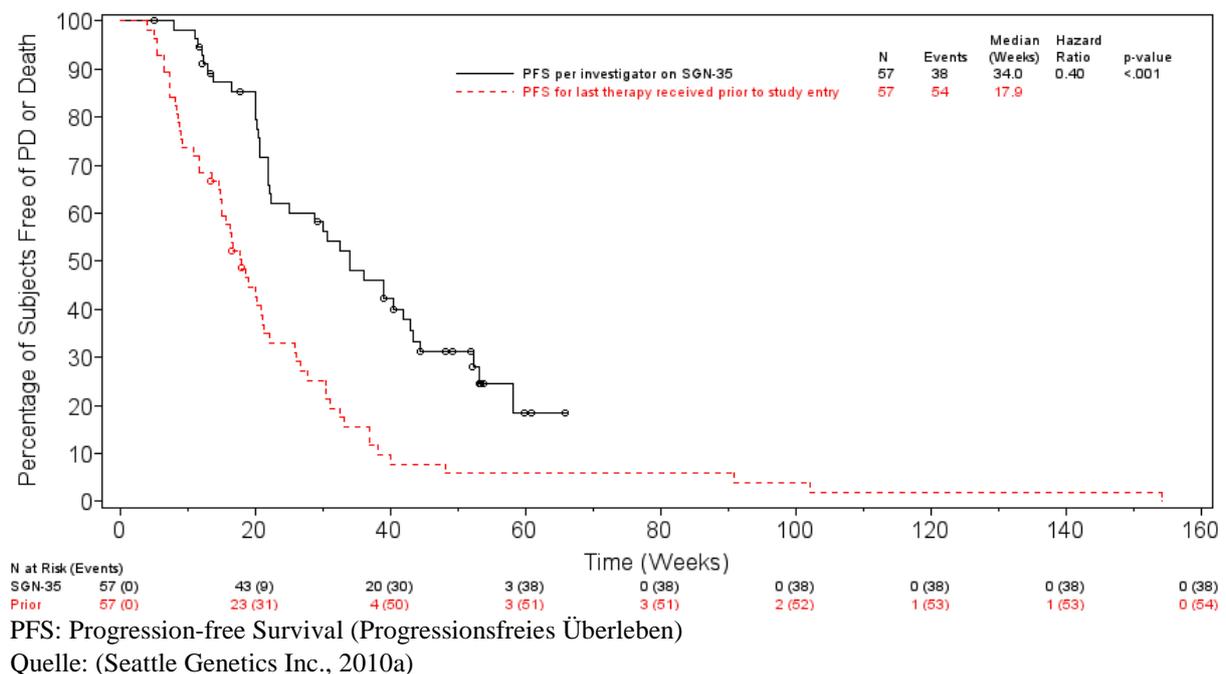


Abbildung 5: Intraindividueller Vergleich des PFS von Brentuximabvedotin und der vorausgegangenen Chemotherapie.

***Brentuximabvedotin wirkt auch in bekannten Hochrisikogruppen und unabhängig von negativen prognostischen Faktoren***

Es ist beim r/r HL bekannt, dass sowohl Patienten die nach einer ASCT ein frühes Rezidiv (< 12 Monate) erleiden (Josting, 2010; Arai et al., im Druck), als auch Patienten, die eine B-Symptomatik aufweisen (Majhail et al., 2006), zu den Hochrisikopatienten gehören und mit den bisherigen Therapiemethoden eine schlechte Prognose haben. Da der gezielt auf CD30 gerichtete Wirkmechanismus von Brentuximabvedotin jedoch nicht vom Krankheitsstadium oder Transplantationsstatus des Patienten abhängig ist (Colby und Warnke, 1980; Dolginow und Colby, 1981; Shahab et al., 1997; Provencio et al., 2010) ist davon auszugehen, dass Brentuximabvedotin auch bei diesen Hochrisikopatienten mit gutem Erfolg eingesetzt werden kann.

In der Zulassungsstudie (SG035-0003) wurde für beide prognostische Faktoren eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Es konnte kein Unterschied in der ORR nach Therapie mit Brentuximabvedotin festgestellt werden zwischen Patienten, die ein Rezidiv innerhalb eines Jahres nach ASCT (ORR 72%) oder erst nach mehr als einem Jahr nach ASCT (ORR 80%) hatten [(Seattle Genetics Inc., 2010a) Table 14.2.30.1]. Des Weiteren gab es keinen Unterschied in der ORR zwischen den Patienten, die vor der Therapie mit Brentuximabvedotin eine B-Symptomatik aufwiesen (74%, n=35), und Patienten ohne B-Symptomatik (75%, n=67).

Die Ergebnisse zeigen, dass Brentuximabvedotin auch in bekannten Hochrisikogruppen unabhängig von negativen prognostischen Faktoren wirkt.

***Behandlung mit Brentuximabvedotin kann r/r HL-Patienten allogene SCT bei Rezidiv nach ASCT ermöglichen***

Wenn eine ASCT keine bleibende Remission für den HL-Patienten ermöglicht und ein erneutes Rezidiv auftritt, sind die Therapieoptionen sehr begrenzt. Es kommt für jüngere Patienten ohne wesentliche Komorbiditäten dann oft nur eine allogene SCT in Frage, allerdings nur, wenn der Patient auf die vorhergehende Chemotherapie angesprochen hat (Sureda et al., 2012) und sich unmittelbar vor Transplantation in Remission befindet. Eine retrospektive Analyse fasste 18 r/r-HL-Patienten aus verschiedenen Brentuximabvedotin Studien zusammen (Chen et al., 2012), die bereits ein ASCT erhalten hatten (n=17), danach rezidierten (n=18) und die nun nach Behandlung mit Brentuximabvedotin ein allogene SCT erhielten (n=18). Nach einem medianen Follow-Up von 14 Monaten konnte ein OS von 100% (18/18) und ein PFS von 92% (2/18 Patienten hatten Rezidiv nach allogener SCT) nach Brentuximabvedotin gezeigt werden. In der Zulassungsstudie (Seattle Genetics Inc., 2010a) hatten 7 Patienten eine allogene SCT erhalten, nachdem die Therapie mit Brentuximabvedotin abgeschlossen war. Alle 7 Patienten hatten ein Ansprechen auf Brentuximabvedotin (CR n=4, PR n=3) gezeigt [(Seattle Genetics Inc., 2010a) Tabelle 14.2.33.1], wodurch diese r/r-HL-Patienten dann Kandidaten für eine allogene SCT wurden. Ein medianes Überleben oder PFS kann für diese 7 Patienten nach allogener SCT nicht bestimmt werden, da alle Patienten bei Auswertung noch am Leben waren und auch keine progrediente Erkrankung aufgetreten war [(Seattle Genetics Inc., 2010a) Tabellen 14.2.33.4 und 14.2.33.8]. Diese Resultate zeigen,

dass Behandlung mit Brentuximabvedotin eine erfolgreiche weitere Therapieoption (allogene SCT) bei Rezidiv nach ASCT ermöglichen kann, die diesen Patienten wegen der fehlenden Remission bisher versperrt war.

***Behandlung mit Brentuximabvedotin kann solchen r/r HL-Patienten eine ASCT ermöglichen, die bisher keine Kandidaten für eine Transplantation waren***

Patienten, die für eine SCT ungeeignet sind und nicht dauerhaft auf Erstlinien- und Salvagetherapie angesprochen haben (A2) können derzeit nur durch eine palliative Behandlung sowie Best Supportive Care versorgt werden (European Group for Blood Marrow Transplantation, 2008; Eichenauer et al., 2011; Deutsche Krebsgesellschaft e. V. et al., 2012). Wie bereits erwähnt kommt eine ASCT dann nicht in Frage, wenn das Alter oder der Allgemeinzustand des Patienten dagegenspricht oder mit der vorangegangenen Salvagetherapie kein Ansprechen des Tumors erreicht wird (Sureda et al., 2012). Für diese Therapiesituation hatte Takeda Pharma dem CHMP eine Auswertung von 59 Patienten eingereicht, um den Nutzen von Brentuximabvedotin zu belegen, die der CHMP als ausreichende Evidenz anerkannt und eine Zulassung für diese Therapiesituation erteilt hat.

Die 59 Patienten dieser Analyse stammten aus unterschiedlichen Phase I Studien und dem NPP in Europa. Sie waren vor der Behandlung nicht geeignet für eine ASCT und erhielten Brentuximabvedotin in unterschiedlichen Dosierungen, wobei 41 Patienten mit der Standarddosis von 1,8 mg/kg alle drei Wochen behandelt wurden. Die ORR bei allen 59 Patienten war 46% (54% bei den 41 Patienten) und die CR lag bei 17%. (bzw. 22%). 17% (bzw. 19%) der Patienten konnten nach der Behandlung mit Brentuximabvedotin eine ASCT erhalten.

Die Subpopulation von 20 Patienten, die in den zwei Phase I Studien mit Brentuximabvedotin (Seattle Genetics Inc., 2010b; Seattle Genetics Inc., 2010c) ohne vorherige ASCT mit Brentuximabvedotin therapiert wurden [(Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd., 2011) Sektion 2.7.3.3.2.5.4], wurde auch noch einmal separat in einer Veröffentlichung dargestellt (Forero-Torres et al., 2012). Diese 20 Patienten waren keine Kandidaten für eine ASCT gewesen, da 13 eine chemorefraktäre Erkrankung hatten, 3 Patienten hatten eine SCT abgelehnt und bei 4 weiteren Patienten gab es andere Gründe (Alter, Komorbiditäten). Es ist darauf hinzuweisen, dass bei 4 Patienten von den 13 chemorefraktären Patienten (die bisher bei keiner vorangegangenen Therapie ein Ansprechen gezeigt hatten) nach Brentuximabvedotin ein objektives Ansprechen gesehen wurde (CR: n=1, PR: n=3), obwohl die meisten dieser Patienten in den Phase I Studien mit geringeren als der Standarddosis behandelt worden waren. Bei 3 von 4 Patienten, die bisher chemorefraktär waren (und damit keine Kandidaten für eine ASCT waren), konnte nach Therapie mit Brentuximabvedotin wegen der aufgetretenen Remission eine ASCT erfolgreich durchgeführt werden.

Diese Resultate zeigen, dass eine Behandlung mit Brentuximabvedotin die Behandlung mittels ASCT ermöglichen kann, obwohl diese Patienten wegen der fehlenden Remission in der vorangegangenen Therapie bislang nicht Kandidaten für eine ASCT waren und bisher

eine Patientengruppe mit schlechter Prognose und mit sehr limitierten Therapieoptionen darstellte.

### ***Brentuximabvedotin zeigt gute Verträglichkeit***

Die positiven Therapieergebnisse von Brentuximabvedotin wurden bei gleichzeitig guter Verträglichkeit des Medikaments erreicht. Von 102 Patienten der Zulassungsstudie SG035-0003 hatten 55% (n=56) ein unerwünschtes Ereignis  $\geq$  Grad 3. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 25% der Patienten (n=25) auf, wovon 14% (n=14) in Verbindung mit der Studienmedikation gebracht wurden (engl. treatment emergent serious adverse event). Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, traten bei 20% (n=20) der Patienten.

Unter den häufigsten unerwünschten Ereignissen (engl. treatment emergent adverse event)  $\geq$ 20% der Patienten war mit 47% die periphere sensorische Neuropathie (n=48). In 37 der Patienten, die eine Form von peripherer Neuropathie erlitten, reduzierten sich die Symptome oder verschwanden komplett (Seattle Genetics Inc., 2010a).

Periphere Neuropathie ist eine bekannte Toxizität von mehreren Chemotherapeutika, die die Mikrotubuli bei der Zellteilung beeinflussen. Dazu gehören beispielsweise Taxane (z.B. Paclitaxel und Docetaxel), Epothilone (z.B. Ixabepilon), Vincaalkaloide (z.B. Vincristin, Vinblastin, oder Dolastatin) oder Platinverbindungen (z.B. Cisplatin, Carboplatin und Oxaliplatin). Monomethyl-Auristatin E (MMAE, Vedotin), die aktive Komponente von Brentuximabvedotin, ist ein synthetisches Analog des Naturprodukts Dolastatin und unterbricht die Bildung von Mikrotubuli. Die Häufigkeit, der Schweregrad und der Zeitverlauf von (sensorischen, motorischen oder vegetativen) peripheren Neuropathien variiert entsprechend dem Chemotherapeutikum, der Dosis und dem Behandlungsplan (z.B. abhängig von Dosierungshäufigkeit und Behandlungsdauer) (Swain und Arezzo, 2008).

In einer Studie mit Vincristin, in der u.a. Patienten mit HL und Non-Hodgkin-Lymphom (NHL; von welchem sALCL ein aggressiver Subtyp ist) untersucht wurden, wurde eine Inzidenz von peripherer Neuropathie von 61% berichtet (Watkins und Griffin, 1978). In einer anderen Studie in NHL wurde bei 31% der Patienten sensorische Neuropathien  $\geq$  Grad 3 in einer Phase-2-Studie mit liposomalem Vincristin berichtet (Sarris et al., 2000).

Eine demyelinisierende Neuropathie als bekannte Komplikation der HL wurde bei 26 der Patienten (17%) in einer umfassenden Beurteilung der Neuropathie in 150 Patienten mit Lymphomen, welche solche Patienten mit Chemotherapie-induzierter Neuropathie und solche mit Anti-Myelin-Antikörper ausgeschlossen hatte, gefunden (Viala et al., 2008).

Ein Vergleich der Raten an peripheren Neuropathien zwischen den Studien mit Brentuximabvedotin und Studien aus der Literatur ist schwierig. Patienten mit r/r HL können bereits eine Neuropathie aufgrund früherer Behandlung mit neurotoxischer Chemotherapie, wie z.B. Vinblastin und Vincristin als Teil von ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbacin) in der Standard-Firstline-Therapie für HL, erworben haben. Weiterhin wird ein Vergleich dadurch erschwert, dass bei verschiedenen Studien unterschiedliche Skalen zur

Messung der Neuropathien benutzt wurden. Zusätzlich werden demyelinisierende, entzündliche und paraneoplastische Neuropathie als Teil der HL-Erkrankung beobachtet.

Von 102 Patienten hatten in der Zulassungsstudie SG035-0003 40% (n=41) ein unerwünschtes Ereignis Grad 3 und 14% (n=14) ein unerwünschtes Ereignis Grad 4. Das häufigste unerwünschte Ereignis  $\geq$ Grad 3 war mit 20% Neutropenie (n=20).

Bei fast allen Chemotherapeutika, die in der Behandlung von HL eingesetzt werden, ist die Myelosuppression und die damit einhergehende Neutropenie die hervorstechendste Nebenwirkung der Therapie, da hier gewünschter Effekt (Unterdrückung der malignen entarteten Lymphomzellen) und Nebenwirkung (Unterdrückung von Leukozyten) sehr eng beieinander liegen. Aus diesem Grund werden bei den Standardtherapien in der Behandlung des HL hohe Raten an Neutropenien, auch des Grades 3 und 4, beobachtet.

In einer Studien mit 115 HL-Patienten, die die Standard-Erstlinientherapie ABVD erhalten hatten, hatten 24% der Patienten in den USA und 32% der Patienten in Europa eine Chemotherapie-induzierte Neutropenie vom Grad 4 (dieser Unterschied ist auf den aggressiven Einsatz von G-CSF in den USA zurückzuführen) (Schwenkglenks et al., 2010). Dabei konnte bei 18-22% der Patienten aufgrund der Neutropenie nicht mit der vollen Dosis therapiert werden (Schwenkglenks 2010). Bei einer anderen Studie, bei der Rituximab plus ABVD bei der Erstlinientherapie des HL untersucht wurden, war bei 23% der Patienten eine Grad 3 oder 4 Chemotherapie-induzierte Neutropenie die häufigste Nebenwirkung der Therapie (Younes et al., 2012).

Während es sich bei den Literaturstudien um Daten von Erstlinientherapien handelt, waren die r/r HL Patienten in der Zulassungsstudie stark vorbehandelt mit Therapien inklusive ABVD und BEACOPP, die für eine hohe Rate an Neutropenien bekannt sind. Daher ist auch hier ein Vergleich der Rate von Neutropenien nach Brentuximabvedotin ( $\geq$ Grad 3, 20%) mit der Inzidenz in der Literatur schwierig.

Es ist anzunehmen, dass das relativ gute Nebenwirkungsprofil von Brentuximabvedotin z.T. auf den gezielten Wirkmechanismus zurückzuführen ist, wobei zielgerichtet nur CD30+ Zellen von Brentuximabvedotin attackiert werden. Nach mehreren Behandlungszyklen (nach mehr als 6 Zyklen) mit einer Dosis von 1,8 mg/kg Brentuximabvedotin wurde für 11 Patienten die Dosis aufgrund unerwünschter Ereignisse auf 1,2 mg/kg reduziert, für 10 davon wegen peripherer Neuropathie. Während bei anderen Therapien die  $\geq$ Grad 3 Nebenwirkungen bereits nach dem ersten Behandlungszyklus auftraten, traten die Nebenwirkungen für Brentuximabvedotin erst nach kumulierter Dosierung auf. Im Vergleich zu anderen Therapien, bei denen die systemische Dosis vergleichsweise hoch sein muss um effektiv zu sein, ist für Brentuximabvedotin aufgrund des spezifischen Wirkmechanismus nur eine geringe systemische Dosis notwendig.

Die Mehrheit der Nebenwirkungen nach Brentuximabvedotin, die als  $\geq$ Grad 3 periphere Neuropathie oder Neutropenie eingestuft wurden, waren reversibel, konnten mit Dosisverzögerung oder Dosisreduktion beherrscht werden (Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.3.1.7)

und waren vergleichbar mit dem Nebenwirkungsprofil von Standardchemotherapien. Es ist anzunehmen, dass das relativ gute Nebenwirkungsprofil z.T. auf den zielgerichteten Wirkmechanismus zurückzuführen ist, wobei nur CD30-positive Zellen durch Brentuximabvedotin angegriffen werden.

### ***Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens***

In der Zusammenschau der Studienergebnisse, der Zusatzanalysen und der zitierten Veröffentlichungen zeigt sich, dass Brentuximabvedotin anderen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet A überlegen ist und die Behandlung von Patienten mit r/r CD30+ HL mit Brentuximabvedotin einen erheblichen Zusatznutzen darstellt.

Brentuximabvedotin erfüllt in Anwendungsgebiet A aus Sicht von Takeda Pharma den dringend bestehenden therapeutischen Bedarf, indem es durch seine gezielte wachstumshemmende Wirkweise hohe positive Ansprechraten bei einem günstigen Nebenwirkungsprofil in einer extrem stark vorbehandelten und daher sehr schwierig zu behandelnden Patientenpopulation erzielt. Durch Brentuximabvedotin wird Patienten, für die sonst nur palliative Maßnahmen zur Verfügung stehen, eine neue medikamentöse Behandlungsoption mit einer bisher nicht erreichten Effektivität zur Verfügung gestellt.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Bundesweite epidemiologische Daten zu erwachsenen Patienten mit r/r CD30+ HL liegen nicht vor.

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung werden deshalb zunächst für Deutschland relevante epidemiologische Daten für die HL vorgestellt. Anhand verfügbarer Daten wird anschließend die Prävalenz und Inzidenz gemäß der zugelassenen Indikation ermittelt.

### **Prävalenz und Inzidenz der Hodgkin-Lymphome in Deutschland**

Epidemiologische Daten für Krebserkrankungen werden in Deutschland durch die regionalen Krebsregister erhoben. Aggregierte, bundesweit hochgerechnete Werte für die Prävalenz und Inzidenz werden im Folgenden dargestellt.

HL gehören zu den seltenen Krebserkrankungen. Nach Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) erkranken pro Jahr etwa 2.080 Menschen in Deutschland an HL (ICD-10 C81), davon 1.160 Männer und 920 Frauen (Bezugsjahr 2008). Bei den über 20-Jährigen liegt die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr bei 1.877; davon 1.045 Männer und 832 Frauen. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate nach Europastandard beträgt bei Männern 2,7 pro

100.000 und bei Frauen 2,0 pro 100.000. Die 5-Jahres-Prävalenz liegt bei 4.700 Männern und bei 3.700 Frauen (Bezugsjahr 2008, alle Altersstufen) (Robert Koch-Institut, 2012a; Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012).

Tabelle 3-5: Neuerkrankungen, Erkrankungsraten und 5-Jahres-Prävalenz der Hodgkin-Lymphome in Deutschland (Bezugsjahr 2008), gemäß Robert Koch-Institut

	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Neuerkrankungen pro Jahr (alle Altersstufen)</b>	1.160	920	2.080
<b>Neuerkrankungen pro Jahr (20 Jahre und älter)</b>	1.045	832	1.877
<b>Standardisierte Erkrankungsrate je 100.000 Personen<sup>1</sup></b>	2,7	2,0	-
<b>5-Jahres-Prävalenz (alle Altersstufen)</b>	4.700	3.700	8.400

<sup>1</sup> altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung

Quelle: (Robert Koch-Institut, 2012a; Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012)

Die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) dokumentiert eine Übersicht der Krebsneuerkrankungen in Deutschland auf Grundlage der epidemiologischen Krebsregister der Bundesländer. Darüber hinaus berichtet die GEKID auf Grundlage der länderspezifischen Daten eine Hochrechnung für das gesamte Bundesgebiet (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, 2012b).

Nach Angaben der GEKID sind im Jahr 2009 in Deutschland 1.981 Menschen neu an HL (ICD-10 C81) erkrankt, davon 1.123 Männer und 858 Frauen. Die altersstandardisierte Rate (pro 100.000 Personen pro Jahr, altersstandardisiert nach dem Europastandard) betrug bei Männern 2,7 und bei Frauen 2,0 (siehe Tabelle 3-6). Angaben zur Prävalenz sowie zu altersspezifischen Erkrankungsraten werden in den Daten der GEKID nicht dokumentiert (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, 2012a).

Tabelle 3-6: Neuerkrankungen pro Jahr der Hodgkin-Lymphome in Deutschland (Bezugsjahr 2009), gemäß GEKID

Bundesland	Männer		Frauen		Gesamt
	Fallzahl	Inzidenz-rate <sup>1</sup>	Fallzahl	Inzidenz-rate <sup>1</sup>	Fallzahl
Baden-Württemberg	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Bayern	167	2,5	120	1,9	287
Berlin	45	2,5	35	1,9	80
Brandenburg	37	2,8	23	1,5	60
Bremen	7	1,9	5	1	12
Hamburg	17	1,8	26	2,9	43
Hessen	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Mecklenburg-Vorpommern	21	2,6	24	2,8	45
Niedersachsen	115	2,8	89	2	204
NRW (nur RB Münster)	40	2,9	28	2,1	68
Rheinland-Pfalz	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Saarland	15	2,8	11	1,5	26
Sachsen	73	3,4	46	2,3	119
Sachsen-Anhalt	34	2,6	20	1,7	54
Schleswig-Holstein	46	2,8	35	2,3	81
Thüringen	30	2,7	27	2,4	57
<b>Deutschland (Hochrechnung)</b>	<b>1.123</b>	<b>2,7</b>	<b>858</b>	<b>2,0</b>	<b>1.981</b>

NRW: Nordrhein-Westfalen; RB: Regierungsbezirk; n.v.: nicht verfügbar

<sup>1</sup> Altersstandardisierte Raten nach dem Europastandard pro 100.000

Quelle: (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, 2012a)

Die Globocan Datenbank der International Agency for Research on Cancer (IARC) dokumentiert ebenfalls Daten zur Prävalenz und Inzidenz der HL in Deutschland. Mit Hilfe der für 2008 geschätzten Mortalität wird hierbei die Inzidenz durch Modellierung geschätzt. Dabei werden alters-, geschlechts- und zentrenspezifische Inzidenz-Mortalitäts-Verhältnisse verwendet, die wiederum auf den aggregierten Daten der deutschen Krebsregister für 2000 bis 2002 beruhen (International Agency for Research on Cancer, 2012e).

Gemäß der Globocan Datenbank sind im Jahr 2008 in Deutschland 1.535 Menschen an HL erkrankt, davon 861 Männer und 674 Frauen. Bei den über 15-Jährigen liegt die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr bei 1.459; davon 819 Männer und 640 Frauen. Die standardisierte Erkrankungsrate von Patienten mit 15 Jahren und mehr betrug bei Männern 2,3 und bei

Frauen 1,8. Die 5-Jahres-Prävalenz in der erwachsenen Bevölkerung lag bei 5.060 (International Agency for Research on Cancer, 2012f; International Agency for Research on Cancer, 2012c; International Agency for Research on Cancer, 2012d; International Agency for Research on Cancer, 2012h; International Agency for Research on Cancer, 2012g; International Agency for Research on Cancer, 2012i; Robert Koch-Institut, 2012a).

Tabelle 3-7 Neuerkrankungen, Erkrankungsraten und 5-Jahres-Prävalenzen der Hodgkin-Lymphome in Deutschland (Bezugsjahr 2008), gemäß Globocan

	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Neuerkrankungen pro Jahr (alle Altersstufen)</b>	861	674	1.535
<b>Neuerkrankungen pro Jahr (15 Jahre und älter)</b>	819	640	1.459
<b>Standardisierte Erkrankungsrate je 100.000 Personen<sup>1</sup></b>	2,3	1,8	2,0
<b>5-Jahres-Prävalenz (Erwachsene)</b>	2.936	2.124	5.060

<sup>1</sup> Altersstandardisierte Rate nach Weltstandard

Quelle: (International Agency for Research on Cancer, 2012f; International Agency for Research on Cancer, 2012c; International Agency for Research on Cancer, 2012d; International Agency for Research on Cancer, 2012h; International Agency for Research on Cancer, 2012g; International Agency for Research on Cancer, 2012i; International Agency for Research on Cancer, 2012j; International Agency for Research on Cancer, 2012b; International Agency for Research on Cancer, 2012a; Robert Koch-Institut, 2012a)

Mit den Berichtsjahren 2000 bis 2002 ist die Datengrundlage der Globocan Extrapolation bereits mehr als 10 Jahre alt. Die Ergebnisse einer darauf beruhenden Modellierung über lange Zeiträume sind mit Ergebnisunsicherheiten behaftet und werden daher nicht für die weitere Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz, jedoch für die Ermittlung des Anteils erwachsener Patienten verwendet.

Die altersspezifischen Neuerkrankungen des RKI und von Globocan werden verwendet, um den Anteil der erwachsenen Patienten an allen HL Patienten zu ermitteln. Die ausgewiesenen Altersgruppen unterscheiden sich beim RKI (20 Jahre und älter) und Globocan (15 Jahre und älter). Die Anteile aus beiden Quellen wurden zur Bestimmung des niedrigen (90,2%) und hohen Wertes (95,0%) der Spannweite herangezogen. Der Basisfallwert wurde aus dem Mittelwert der o.g. Anteile berechnet (92,6%).

Tabelle 3-8: Anteil Erwachsener an allen Patienten mit Hodgkin-Lymphomen

	<b>RKI</b>	<b>Globocan</b>
<b>Neuerkrankungen pro Jahr (alle Altersstufen)</b>	2.080	1.535
<b>Neuerkrankungen pro Jahr (Erwachsene)<sup>1</sup></b>	1.877	1.459
<b>Anteil Erwachsene an allen Hodgkin-Lymphom Patienten</b>	90,2%	95,0%

RKI: Robert Koch-Institut

<sup>1</sup> Definition Erwachsener: bei RKI: 20 Jahre und älter, bei Globocan: 15 Jahre und älter

Quelle: (International Agency for Research on Cancer, 2012a; International Agency for Research on Cancer, 2012d; Robert Koch-Institut, 2012a; Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012)

Mittels der oben genannten Informationen ergeben sich für die Neuerkrankungen der Basisfall (berechnet als Mittelwert von 1.981 und 2.080) und die Spannweite. Zusätzlich ist die 5-Jahres-Prävalenz anhand des vom RKI berichteten Wertes angegeben (siehe Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Neuerkrankungen und Prävalenz der Hodgkin-Lymphome in Deutschland

	<b>Basisfall</b>	<b>Spannweite</b>	
		<b>Niedriger Wert</b>	<b>Hoher Wert</b>
<b>Neuerkrankungen pro Jahr (alle Altersstufen)</b>	2.031	1.981	2.080
<b>Anteil Erwachsene</b>	92,6%	90,2%	95,0%
<b>Neuerkrankungen pro Jahr (Erwachsene)</b>	1.881	1.787	1.976
<b>5-Jahres-Prävalenz (Erwachsene)</b>	8.400	n.v.	n.v.

Quelle: (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, 2012a; Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012)

n.v.: nicht verfügbar

Bei den in Tabelle 3-9 angegebenen Daten handelt es sich um die besten verfügbaren Daten zur Epidemiologie der HL in Deutschland. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass die epidemiologischen Daten nur geschätzt werden können, da gegenwärtig in Deutschland keine vollständige und flächendeckende Krebsregistrierung existiert. Die Werte zur Bestimmung des Basisfalls und der Spannweite beziehen sich zudem auf zwei unterschiedliche Berichtsjahre (2008 bzw. 2009).

**Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der Prävalenz und Inzidenz**

HL können in jedem Alter auftreten, allerdings tritt die Erkrankung selten vor dem 5. Lebensjahr auf. Etwa 10% der Betroffenen sind bei Diagnosestellung 20 Jahre und jünger. Die Inzidenz weist zwei Häufigkeitsgipfel auf, im jungen Erwachsenenalter (20-29 Jahre) sowie im hohen Alter (ab 65 Jahre) (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012).

Die altersstandardisierte Inzidenzrate je 100.000 nach alter Europabevölkerung liegt bei Männern um 37% höher als bei Frauen (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012).

Tabelle 3-10: Altersspezifische und geschlechtsspezifische Anzahl der Neuerkrankungen und Inzidenzraten der Hodgkin-Lymphome in Deutschland (Bezugsjahr 2008), gemäß RKI

Alter (in Jahren)	Männer		Frauen	
	Neuerkrankungen pro Jahr	Inzidenzrate je 100.000 <sup>1</sup>	Neuerkrankungen pro Jahr	Inzidenzrate je 100.000 <sup>1</sup>
0-4	<5	0,2	<5	0,1
5- 9	16	0,8	5	0,3
10- 14	32	1,6	23	1,2
15-19	65	2,8	62	2,8
20-24	121	4,9	66	2,7
25-29	63	2,5	105	4,3
30-34	88	3,7	75	3,2
35-39	70	2,4	56	2,0
40-44	119	3,3	36	1,0
45-49	70	2,0	64	1,9
50-54	67	2,3	45	1,5
55-59	105	4,0	40	1,5
60-64	64	3,1	41	1,9
65-69	95	3,8	68	2,5
70-74	98	4,9	72	3,1
75-79	36	2,8	53	3,0
80-84	33	4,3	63	4,3
85+	16	3,5	48	3,7
<b>Gesamt</b>	<b>1.160</b>	<b>2,7</b>	<b>920</b>	<b>2,0</b>

<sup>1</sup> altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung

Quelle: (Robert Koch-Institut, 2012a)

## Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung gemäß Zulassung in Deutschland (Zielpopulation)

„Brentuximabvedotin wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL):

1. nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) oder
2. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt“ (SmPC/Fachinformation, 2012).

Die gemäß Zulassung relevante Zielpopulation ist deutlich geringer als die Anzahl der Patienten mit HL und wird auf Grundlage verschiedener Informationen und Annahmen geschätzt. Hierfür wird zunächst die Anzahl erwachsener Patienten mit CD30+ HL bestimmt.

Die histologische Unterteilung der HL nach der WHO-Klassifikation unterscheidet grundsätzlich das NLPHL als eigenständige Erkrankungsform vom klassischen HL (siehe Abschnitt 3.2.1). Das klassische HL ist ein monoklonales B-Zell-Lymphom, charakterisiert durch das Vorkommen von Reed-Sternberg- und Hodgkin-Zellen (Thomas et al., 2004; Re et al., 2005). Diese neoplastischen Zellen exprimieren das CD30-Antigen. Diese charakteristischen Marker des HL fehlen beim NLPHL (Kriz et al., 2010).

Da die Zulassung sich auf das CD30+ HL beschränkt, umfasst die Zielpopulation nur Patienten mit klassischen HL. Das NLPHL macht zwischen 1,7% und 5% aller Hodgkin-Lymphom-Fälle aus und ist nicht Teil der Zielpopulation. Der Anteil der CD30+ Patienten an allen HL-Patienten wird daher im Basisfall mit 98,3% und einer Spannweite von 95% bis 100% aller Patienten angenommen (Tumorzentrum München und Dreyling, 2008; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2012).

Tabelle 3-11: Neuerkrankungen Erwachsener mit CD30+ HL in Deutschland

	Basisfall	Spannweite	
		Niedriger Wert	Hoher Wert
<b>Neuerkrankungen mit Hodgkin-Lymphom pro Jahr (Erwachsene)</b>	1.881	1.787	1.976
<b>Anteil CD30+ Hodgkin-Lymphom-Patienten</b>	98,3%	95,0%	100,0%
<b>Neuerkrankungen mit CD30+ Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen pro Jahr</b>	1.849	1.698	1.976

Quelle: (Tumorzentrum München und Dreyling, 2008; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2012)

***Prävalenz und Inzidenz von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ HL nach einer autologen Stammzelltransplantation (Therapiesituation A1)***

Im Jahr 2010 wurde laut Deutschem Register für Stammzelltransplantation in 149 Fällen eine autologe Stammzelltransplantation (Ersttransplantation) in der Indikation Morbus Hodgkin durchgeführt (Re et al., 2005). Berücksichtigt man 98,3% dieser Fälle, um nur Transplantationen von CD30+ Patienten zu berücksichtigen, ergeben sich 146 Transplantationen. Um nur Transplantationen Erwachsener zu berücksichtigen, wurde diese Anzahl mit dem Anteil Erwachsener im Basisfall (92,6%, siehe Tabelle 3-9) multipliziert. Damit ergeben sich 135 autologe Stammzelltransplantationen bei erwachsenen CD30+ Patienten.

Die Zahl von ASCT an erwachsenen Patienten mit CD30+ HL (135) wird mit der Anzahl der Neuerkrankungen erwachsener CD30+ HL-Patienten im Basisfall ins Verhältnis gesetzt (1.849, siehe Tabelle 3-11). Hieraus ergibt sich ein Anteil von 7,3% der zur Bestimmung der Spannweite auf den niedrigen und den hohen Wert der neuerkrankten erwachsenen CD30+ HL-Patienten angewendet wird. Der entsprechende Basisfall und die Spannweite der Patienten mit ASCT sind in Tabelle 3-12 dargestellt.

Tabelle 3-12: Erwachsene CD30+ HL-Patienten mit autologer Stammzelltransplantation in Deutschland

	Basisfall	Spannweite	
		Niedriger Wert	Hoher Wert
<b>Neuerkrankungen mit CD30+ Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen pro Jahr</b>	1.849	1.698	1.976
<b>Anzahl autologer Stammzelltransplantationen bei CD30+ Hodgkin-Lymphom-Patienten pro Jahr</b>	135	124 <sup>1</sup>	144 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Neuerkrankungen erwachsene CD30+-Patienten multipliziert mit 7,3%

Quelle: (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen, 2012; Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012), Eigene Berechnungen

Um den Anteil der Patienten zu ermitteln, die nach einer ASCT ein r/r HL aufweisen, wurde am 13.06.2012 eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Das Vorgehen bei der Recherche ist in Abschnitt 3.2.5 dargestellt.

Die nachfolgende Tabelle 3-13 beinhaltet die in der Recherche als relevant identifizierten Volltextpublikationen sowie den darin angegebenen Anteil der Patienten, die nach einer ASCT ein r/r HL aufweisen. Im Durchschnitt weisen demnach etwa 38% der Patienten nach einer autologen Stammzelltransplantation ein r/r HL auf. Der niedrigste berichtete Anteil lag bei 30% und der höchste berichtete Anteil bei 54%; diese Werte wurden zur Bestimmung der Spannweite verwendet.

Tabelle 3-13: Anteil der Patienten die nach einer autologen Stammzelltransplantation ein rezidiviertes oder refraktäres HL aufweisen

Publikation	Land	Jahr der ASCT	Patienten, die ASCT erhalten	Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL	Anteil der Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL nach ASCT
Kewalramani 2003	USA	1993-2000	82	25	30%
Moskowitz 2009	USA	1994-2005	202	71	35%
Paltiel 2003	Israel	1983-1999	88	27	31%
Shamash 2000	UK	1987-1996	100	37	37%
Sirohi 2008	UK	1985-2005	195	87	45%
Varterasian 1995	USA	1987-1994	48	26	54%
<b>Mittelwert</b>					<b>38%</b>

ASCT: autologe Stammzelltransplantation; HL: Hodgkin-Lymphom

Quelle: (Varterasian et al., 1995; Shamash et al., 2000; Kewalramani et al., 2003; Paltiel et al., 2003; Sirohi et al., 2008; Moskowitz et al., 2009)

Mit Hilfe der Anzahl an ASCT und des Anteils von Patienten, die nach einer ASCT ein r/r HL aufweisen, lässt sich die relevante Zielpopulation ermitteln. Demnach liegt die Zahl der Neuerkrankungen von erwachsenen Patienten mit r/r CD30+ HL nach einer ASCT in Deutschland für den Basisfall bei 51 Patienten. Die Spannweite beträgt 37 bis 78 Patienten (siehe Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Inzidenz von Patienten mit rezidiertem oder refraktärem CD30+ HL nach einer autologen Stammzelltransplantation

	Basisfall	Spannweite	
		Niedriger Wert	Hoher Wert
<b>Autologe Stammzelltransplantationen in der Indikation Morbus Hodgkin pro Jahr in Deutschland</b>	135	124	144
<b>Anteil der Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom nach einer autologen Stammzelltransplantation</b>	38%	30%	54%
<b>Neuerkrankungen Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom nach einer autologen Stammzelltransplantation pro Jahr</b>	51	37	78

Quelle: (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen, 2012; Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012), eigene Berechnungen

***Prävalenz von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem CD30+ HL nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt (Therapiesituation A2)***

Zur Bestimmung der Anzahl der Patienten mit r/r CD30+ HL nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt, wurde zunächst die Anzahl der Neuerkrankungen erwachsener CD30+ HL-Patienten herangezogen.

Der Anteil der Patienten, die in der Erstlinientherapie geheilt werden, liegt bei 80 bis 90% (von Tresckow und Engert, 2011). Daher wird der Anteil an Patienten mit r/r Erkrankung nach Erstlinientherapie mit 15% angenommen, die Spannweite beträgt 10 bis 20%. Daraus ergeben sich im Basisfall 277 Patienten in Zweitlinientherapie (Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Erwachsene CD30+ HL-Patienten in Deutschland

	Basisfall	Spannweite	
		Niedriger Wert	Hoher Wert
<b>Neuerkrankungen mit CD30+ Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen pro Jahr</b>	1.849	1.698	1.976
<b>Anteil der Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom nach Erstlinientherapie</b>	15%	10%	20%
<b>Anzahl an Erwachsenen mit CD30+ Hodgkin-Lymphom in Zweitlinientherapie pro Jahr</b>	277	170	395

Quelle: (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen, 2012; Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012), Eigene Berechnungen

Dem Anwendungsgebiet entsprechend kommen nur Patienten in Frage, für die eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie keine Behandlungsoption ist. Dafür wird die Anzahl der Patienten mit ASCT von der Anzahl der Patienten in Zweitlinientherapie abgezogen (Tabelle 3-16). Der Anteil der Patienten, die als Zweitlinientherapie keine ASCT erhalten und danach ein r/r HL aufweisen, konnte nicht ermittelt werden. In der Literatur waren keine Informationen zu Rezidivraten für Patienten nach einer Zweitlinientherapie, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht als Behandlungsoption in Frage kommt, auffindbar. Es ist allerdings zu erwarten, dass die Rezidivrate nach einer Zweitlinientherapie deutlich höher liegt als nach der Erstlinientherapie. Daher wird diese im Basisfall mit 80% sowie einer Spannweite von 70 bis 90% angenommen.

Daraus ergibt sich die Anzahl an Patienten nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt mit 114 (Spannweite 32-226, siehe Tabelle 3-16).

Diese Herangehensweise impliziert, dass alle Patienten, die nach zwei vorangegangenen Therapien nicht für eine ASCT in Frage kommen, entweder bereits eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie erhalten haben. Patienten, die nicht für eine ASCT in Frage kommen und keine Kombinationschemotherapie erhalten haben, werden nicht berücksichtigt. Möglicherweise stellt dies eine Unterschätzung der Zielpopulation dar.

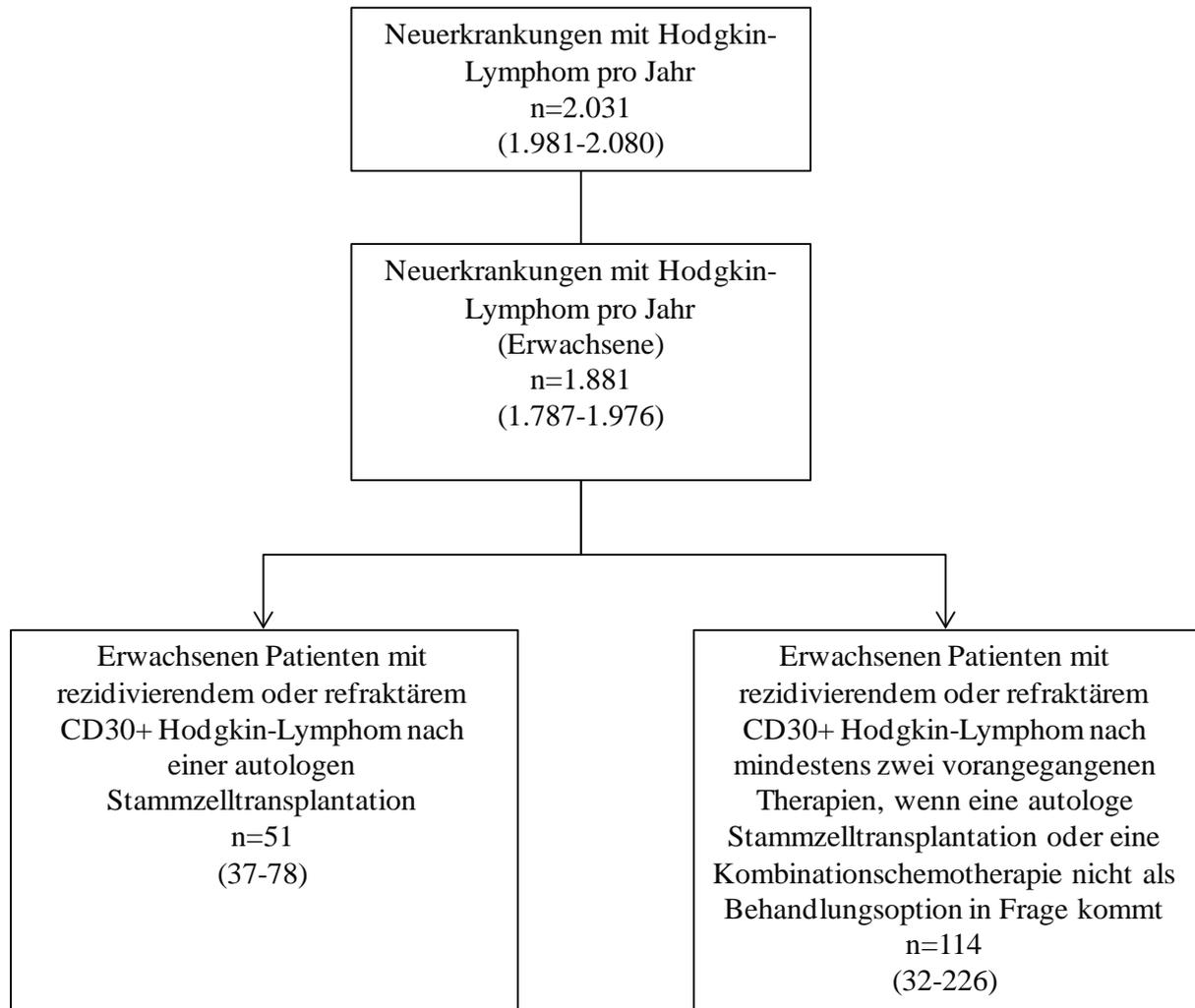
Tabelle 3-16: Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ HL nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt

	Basisfall	Spannweite	
		Niedriger Wert	Hoher Wert
<b>Zweitlinientherapien bei Erwachsenen mit CD30+ Hodgkin-Lymphom pro Jahr</b>	277	170	395
<b>Autologe Stammzelltransplantationen bei Erwachsenen mit CD30+ Hodgkin-Lymphom pro Jahr</b>	135	124	144
<b>Zweitlinientherapien bei Erwachsenen mit CD30+ Hodgkin-Lymphom pro Jahr (exkl. Patienten mit autologer Stammzelltransplantation)</b>	142	46	251
<b>Anteil der Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom nach Zweitlinientherapie</b>	80%	70%	90%
<b>Neuerkrankungen mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom bei Erwachsenen nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt</b>	114	32	226

Quelle: (Varterasian et al., 1995; Shamash et al., 2000; Kewalramani et al., 2003; Paltiel et al., 2003; Sirohi et al., 2008; Moskowitz et al., 2009; Deutsches Register für Stammzelltransplantationen, 2012)

### Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Die nachfolgende Abbildung 6 stellt eine Übersicht der Patienten in Deutschland dar, die für eine Therapie mit Brentuximabvedotin in der Indikation HL in Frage kommen. Daraus ergibt sich die in Tabelle 3-17 dargestellte Anzahl an Patienten in der Zielpopulation.



Quelle: Eigene Darstellung

Abbildung 6: Schematische Darstellung der Zielpopulation in der Indikation Hodgkin-Lymphom

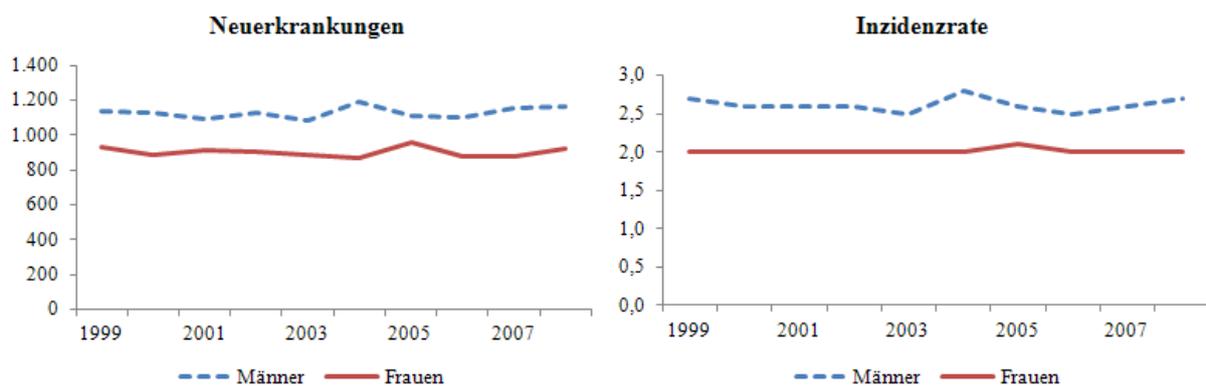
Tabelle 3-17: Anzahl an Patienten in der Zielpopulation

	Basisfall	Spannweite	
		Niedriger Wert	Hoher Wert
<b>Anzahl an Patienten in der Zielpopulation</b>	165	69	304

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ergibt sich aus der Zahl der Patienten, die nach einer SCT ein Rezidiv erlitten (51 Patienten) und den Patienten (114), die mindestens zwei vorangegangene Therapie erhalten haben und bei denen eine SCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht in Frage kommt.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Erkrankungsraten bzw. absoluten Fallzahlen zeigten zuletzt keine erkennbaren Trends (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012). So verlaufen die altersstandardisierte Erkrankungsrate und die absolute Zahl der Neuerkrankungen zwischen 2000 und 2008 ohne nennenswerte Veränderungen. Dies erlaubt die Annahme, dass auch innerhalb der nächsten 5 Jahre keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland zu erwarten sind.



Quelle: Eigene Darstellung anhand (Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V., 2012)

Abbildung 7: Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland im Zeitverlauf

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).*

Tabelle 3-18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Brentuximabvedotin	140 (Spannweite: 59-258)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.*

In Deutschland sind von 81,75 Millionen Einwohnern (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2012) 69,50 Millionen Personen GKV-Versicherte (G. K. V. Spitzenverband, 2012). Dies entspricht einem Anteil von 85% der Gesamtbevölkerung. Es wird angenommen, dass für die genannte Indikation von Brentuximab zwischen Privat-Versicherten, Nicht-Versicherten und GKV-Versicherten kein Unterschied besteht. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 140 GKV-Patienten in der Zielpopulation  $((51+114)*85\%)$ , bei einer Spannweite von 59 bis 258 Patienten.

### 3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Brentuximabvedotin (ADCETRIS®)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL): <ol style="list-style-type: none"> <li>1. nach einer autologen Stammzelltransplantation oder</li> <li>2. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt.</li> </ol>	erheblich	140 (Spannweite: 59-258)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im 3.2.3 angegeben) heran.*

Takeda Pharma bestimmt das Ausmaß des Zusatznutzens in Modul 4 für die gesamte Zielpopulation als erheblich.

### 3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war die Identifikation relevanter Literatur zur Beschreibung der Erkrankung, der Charakterisierung der Zielpopulation, des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung sowie der epidemiologischen Daten zur Inzidenz, Prävalenz, Mortalität, dem Therapiestatus und der Verteilung der Krankheitsstadien und damit zur Quantifizierung der Zielpopulation.

### **Für Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2**

Die für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 zugrunde liegende Information wurde auf Basis einer orientierenden Literaturrecherche vom 16.04.2012 erhoben. Es wurden, je nach Sprache der Internetseite, die Suchbegriffe

- Lymphom / lymphoma
- Hodgkin
- Klassifikation / classification
- Epidemiologie / epidemiology
- Therapie / therapy
- Brentuximabvedotin

verwendet.

Folgende Internetseiten wurden dabei nach relevanten Informationen durchsucht:

- [www.rki.de](http://www.rki.de)
- [www.leitlinien.de](http://www.leitlinien.de)
- [www.awmf.de](http://www.awmf.de)
- [www.dgho.de](http://www.dgho.de)
- [www.krebsgesellschaft.de](http://www.krebsgesellschaft.de)
- [www.lymphome.de](http://www.lymphome.de)
- [www.ebmt.org](http://www.ebmt.org)
- [www.pubmed.org](http://www.pubmed.org)
- [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
- [www.nccn.org](http://www.nccn.org)

Es wurden Übersichtsarbeiten und Leitlinien eingeschlossen, die Informationen zur Epidemiologie, der Klassifikation, dem Krankheitsverlauf und der Therapie des HL enthielten. Die verwendete Primärliteratur wurde anhand der Suchstrategie und mittels der Sekundärliteratur identifiziert.

Weiterhin wurden zur Bearbeitung des Abschnitts 3.2.2 die folgenden Internetseiten nach relevanten Informationen durchsucht:

- [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
- [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

### Für Abschnitt 3.2.3

Die Informationsbeschaffung epidemiologischer Kennzahlen erfolgte durch Recherchen der Internetpräsenzen des RKI, der GEKID und des Statistischen Bundesamts zuletzt am 08.05.2012.

Am 13.06.2012 wurde zur Bestimmung des Anteils r/r HL-Patienten nach einer ASCT eine orientierende Literaturrecherche in Pubmed durchgeführt. Dafür wurden Suchwortblöcke zur Indikation und zur Epidemiologie kombiniert. Eine Einschränkung des Studientyps erfolgte nicht.

Die Suchstrategie ist in Tabelle 3-20 dargestellt. Es wurden Veröffentlichungen in deutscher und englischer Sprache berücksichtigt.

Tabelle 3-20: Suchstrategie der orientierenden Literaturrecherche

Allgemeine Informationen		
Datenbankname	Pubmed	
Suchoberfläche	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a>	
Datum der Suche	13.06.2012	
Zeitsegment	Keine Beschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
Details der Suche		
Suche	Suchbegriffe	Ergebnis (Anzahl)
#1	((hodgkin lymphoma[MeSH Terms]) OR adult hodgkin lymphoma[MeSH Terms]) OR hodgkin's lymphoma[MeSH Terms] OR hodgkin s lymphoma[MeSH Terms]	29711
#2	Search (autologous transplantation[MeSH Terms]) OR autologous transplantations[MeSH Terms]	40368
#3	Search ((relapse[MeSH Terms]) OR disease progression[MeSH Terms]) OR progression, disease[MeSH Terms]	239506
#4	Search #1 AND #2 AND #3	139

### Für Abschnitt 3.2.4

Die Fachinformation für Brentuximabvedotin liegt dem pharmazeutischen Unternehmer vor (SmPC/Fachinformation, 2012). Alle weiteren Angaben zur Bestimmung der Anzahl der

Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ergeben sich aus anderen Abschnitten des Dossiers.

### 3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] Arai, S., Fanale, M., deVos, S., et al. im Druck. Defining a Hodgkin Lymphoma Population for Novel Therapeutics after Relapse from Autologous Hematopoietic Cell Transplantation (eingereicht im August 2012). *Journal of Clinical Oncology*.
- [2] Bohlius, J., Schmidlin, K., Boue, F., et al. 2011. HIV-1-related Hodgkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: incidence and evolution of CD4(+) T-cell lymphocytes. *Blood*, 117, 6100-6108.
- [3] Borchmann, P., Eichenauer, D. A. & Engert, A. 2012. State of the art in the treatment of Hodgkin lymphoma. *Nature reviews. Clinical oncology*, 9, 450-9.
- [4] Castillo, J. J., Dalia, S. & Shum, H. 2011. Meta-analysis of the association between cigarette smoking and incidence of Hodgkin's Lymphoma. *J.Clin.Oncol.*, 29, 3900-3906.
- [5] Chen, R., Palmer, J. M., Thomas, S. H., et al. 2012. Brentuximab vedotin enables successful reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*, 119, 6379-81.
- [6] Colby, T. V. & Warnke, R. A. 1980. The histology of the initial relapse of Hodgkin's disease. *Cancer*, 45, 289-92.
- [7] Copelan, E. A. 2006. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N.Engl.J.Med.*, 354, 1813-1826.
- [8] Crump, M. 2008. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. *Hematology.Am.Soc.Hematol.Educ.Program.*, 326-333.
- [9] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. 2012. Hodgkin-Lymphome. Leitlinie. Verfügbar: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/hodgkin-lymphome/hodgkin-lymphome.pdf> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [10] Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Deutschen Krebshilfe e. V. & AWMF. 2012. Langversion Interdisziplinäre S-3 Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten Version 1.0 (Entwurf, Stand: März 2012).
- [11] Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. 2011. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. 10. Revision. German Modification. Version 2012. Verfügbar: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/icd-10-gm/version2012/systematik/> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [12] Deutsches Register für Stammzelltransplantationen. 2012. Jahresbericht 2010. Verfügbar: <http://www.drst.de/download/jb2010.pdf> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [13] Dolginow, D. & Colby, T. V. 1981. Recurrent Hodgkin's disease in treated sites. *Cancer*, 48, 1124-6.
- [14] Eichenauer, D. A., Engert, A., Dreyling, M., et al. 2011. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 22, 55-58.

- [15] European Group for Blood Marrow Transplantation. 2008. CHAPTER 30 - HSCT for Hodgkin's lymphoma in adults. Verfügbar: [http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/EBMTESHhandbook/Documents/EBMT2008\\_Cap30.pdf](http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/EBMTESHhandbook/Documents/EBMT2008_Cap30.pdf) [Aufgerufen am 06.11.2008].
- [16] European Medicines Agency & Committee for Medicinal Products for Human Use. 2012. CHMP assessment report: Adcetris (Data on file).
- [17] Forero-Torres, A., Fanale, M., Advani, R., et al. 2012. Brentuximab Vedotin in Transplant-Naïve Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: Analysis of Two Phase I Studies. *Oncologist*, 17, 1073-80.
- [18] G. K. V. Spitzenverband. 2012. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung. Verfügbar: [http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/zahlen\\_und\\_grafiken/gkv\\_kennzahlen\\_1/GKV\\_Kennzahlen\\_gesamt\\_Q1\\_Booklet.pdf](http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/presse/zahlen_und_grafiken/gkv_kennzahlen_1/GKV_Kennzahlen_gesamt_Q1_Booklet.pdf) [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [19] Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. 2012a. Krebsneuerkrankungen (Inzidenz), altersstandardisierte Rate [Europastandard] (je 100.000 Einwohner) - C81 Morbus Hodgkin. Verfügbar: [http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/CurrentVersion/Tabellen/Tabellen\\_D.php?Method=INCIDENCE\\_EU&ICD10=C81&Year\\_from=2009&Year\\_to=2010&Men=on&Women=on&Rates=on&Cases=on](http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/CurrentVersion/Tabellen/Tabellen_D.php?Method=INCIDENCE_EU&ICD10=C81&Year_from=2009&Year_to=2010&Men=on&Women=on&Rates=on&Cases=on) [Aufgerufen am 25.04.2012].
- [20] Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. 2012b. Der interaktive Krebs-Atlas der GEKID - Methodische Hinweise. Verfügbar: <http://www.gekid.de/> [Aufgerufen am 25.04.2012].
- [21] Gobbi, P. G., Ferreri, A. J., Ponzoni, M., et al. 2012. Hodgkin lymphoma [Epub ahead of print]. *Critical reviews in oncology/hematology*.
- [22] Herold, G. 2012. Maligne Lymphome. *Innere Medizin*.
- [23] Hohaus, S., Santangelo, R., Giachelia, M., et al. 2011. The viral load of Epstein-Barr virus (EBV) DNA in peripheral blood predicts for biological and clinical characteristics in Hodgkin lymphoma. *Clin. Cancer Res.*, 17, 2885-2892.
- [24] Horning, S., Fanale, M., deVos, S., et al. 2008. Defining a population of Hodgkin lymphoma patients for novel therapeutics: An international effort. *Ann Oncol*, 19, 118.
- [25] Huebner, D., Chi, A. X. & Liu, Y. 2012. Activity of Brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large-cell lymphoma: comparisons with meta-analyses of historical chemotherapy data (abstract n. 0205). *Haematologica* 97, 82.
- [26] International Agency for Research on Cancer. 2012a. GLOBOCAN 2008 - Germany Estimated Cancer Incidence, Age 15+: Both Sexes. Verfügbar: [http://globocan.iarc.fr/summary\\_table\\_pop.asp?selection=78276&title=Germany&age\\_from=2&age\\_to=10&sex=0&type=0&PDF=1&window=1&sort=0&submit=%A0Execute%A0](http://globocan.iarc.fr/summary_table_pop.asp?selection=78276&title=Germany&age_from=2&age_to=10&sex=0&type=0&PDF=1&window=1&sort=0&submit=%A0Execute%A0) [Aufgerufen am 30.05.2012].
- [27] International Agency for Research on Cancer. 2012b. GLOBOCAN 2008 - Germany Estimated Cancer Incidence, Age 15+: Female. Verfügbar: [http://globocan.iarc.fr/summary\\_table\\_pop.asp?selection=78276&title=Germany&age\\_from=2&age\\_to=10&sex=2&type=0&PDF=1&window=1&sort=0&submit=%A0Execute%A0](http://globocan.iarc.fr/summary_table_pop.asp?selection=78276&title=Germany&age_from=2&age_to=10&sex=2&type=0&PDF=1&window=1&sort=0&submit=%A0Execute%A0) [Aufgerufen am 30.05.2012].
- [28] International Agency for Research on Cancer. 2012c. GLOBOCAN 2008 - Germany Estimated Cancer Incidence, All Ages: Female. Verfügbar: [http://globocan.iarc.fr/summary\\_table\\_pop.asp?selection=78276&title=Germany&age](http://globocan.iarc.fr/summary_table_pop.asp?selection=78276&title=Germany&age)

- [\\_from=1&age\\_to=10&sex=2&type=0&PDF=1&window=1&sort=0&submit=%A0Execute%A0](http://globocan.iarc.fr/summary_table_pop.asp?selection=78276&title=Germany&age_from=1&age_to=10&sex=2&type=0&PDF=1&window=1&sort=0&submit=%A0Execute%A0) [Aufgerufen am 25.04.2012].
- [29] International Agency for Research on Cancer. 2012d. GLOBOCAN 2008 - Germany Estimated Cancer Incidence, All Ages: Both Sexes. Verfügbar: [http://globocan.iarc.fr/summary\\_table\\_pop.asp?selection=78276&title=Germany&age\\_from=1&age\\_to=10&sex=0&type=0&PDF=1&window=1&sort=0&submit=%A0Execute%A0](http://globocan.iarc.fr/summary_table_pop.asp?selection=78276&title=Germany&age_from=1&age_to=10&sex=0&type=0&PDF=1&window=1&sort=0&submit=%A0Execute%A0) [Aufgerufen am 10.05.2012].
- [30] International Agency for Research on Cancer. 2012e. GLOBOCAN 2008 - Data Sources and Methods. Verfügbar: <http://globocan.iarc.fr/method/method.asp?country=276> [Aufgerufen am 25.04.2012].
- [31] International Agency for Research on Cancer. 2012f. GLOBOCAN 2008 - Germany Estimated Cancer Incidence, All Ages: Male. Verfügbar: [http://globocan.iarc.fr/summary\\_table\\_pop.asp?selection=78276&title=Germany&age\\_from=1&age\\_to=10&sex=1&type=0&PDF=1&window=1&sort=0&submit=%A0Execute%A0](http://globocan.iarc.fr/summary_table_pop.asp?selection=78276&title=Germany&age_from=1&age_to=10&sex=1&type=0&PDF=1&window=1&sort=0&submit=%A0Execute%A0) [Aufgerufen am 30.05.2012].
- [32] International Agency for Research on Cancer. 2012g. GLOBOCAN 2008 - Germany Estimated Cancer Prevalence, Adult Population: Male. Verfügbar: <http://globocan.iarc.fr/> [Aufgerufen am 10.05.2012].
- [33] International Agency for Research on Cancer. 2012h. GLOBOCAN 2008 - Germany Estimated Cancer Prevalence, Adult Population: Both Sexes. Verfügbar: <http://globocan.iarc.fr/> [Aufgerufen am 02.07.2012].
- [34] International Agency for Research on Cancer. 2012i. GLOBOCAN 2008 - Germany Estimated Cancer Prevalence, Adult Population: Female. Verfügbar: <http://globocan.iarc.fr/> [Aufgerufen am 10.05.2012].
- [35] International Agency for Research on Cancer. 2012j. GLOBOCAN 2008 - Germany Estimated Cancer Incidence, Age 15+: Male. Verfügbar: [http://globocan.iarc.fr/summary\\_table\\_pop.asp?selection=78276&title=Germany&age\\_from=2&age\\_to=10&sex=1&type=0&PDF=1&window=1&sort=0&submit=%A0Execute%A0](http://globocan.iarc.fr/summary_table_pop.asp?selection=78276&title=Germany&age_from=2&age_to=10&sex=1&type=0&PDF=1&window=1&sort=0&submit=%A0Execute%A0) [Aufgerufen am 30.05.2012].
- [36] Jaffe, E. S. 2009. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology.Am.Soc.Hematol.Educ.Program.*, 1, 523-531.
- [37] Jones, R. J., Ambinder, R. F., Piantadosi, S., et al. 1991. Evidence of a graft-versus-lymphoma effect associated with allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*, 77, 649-53.
- [38] Josting, A. 2010. Prognostic factors in Hodgkin lymphoma. *Expert review of hematology*, 3, 583-92.
- [39] Kewalramani, T., Nimer, S. D., Zelenetz, A. D., et al. 2003. Progressive disease following autologous transplantation in patients with chemosensitive relapsed or primary refractory Hodgkin's disease or aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.*, 32, 673-679.
- [40] Kriz, J., Müller, R. P., Engert, A., et al. 2010. Lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom. *Der Onkologe*, 16, 41-47.
- [41] Kuruvilla, J., Keating, A. & Crump, M. 2011. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*, 117, 4208-4217.
- [42] Lanoy, E., Rosenberg, P. S., Fily, F., et al. 2011. HIV-associated Hodgkin lymphoma during the first months on combination antiretroviral therapy. *Blood*, 118, 44-49.

- [43] Majhail, N. S., Weisdorf, D. J., Defor, T. E., et al. 2006. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 12, 1065-72.
- [44] Massini, G., Siemer, D. & Hohaus, S. 2009. EBV in Hodgkin Lymphoma. *Mediterr.J.Hematol.Infect.Dis.*, 1, e2009013.
- [45] Moskowitz, A. J., Perales, M. A., Kewalramani, T., et al. 2009. Outcomes for patients who fail high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell rescue for relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma. *British Journal of Haematology*, 146, 158-163.
- [46] Müller, H., Haverkamp, H. & Engert, A. 2012. Survival after Progression of Hodgkin's Lymphoma (HL) Following Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT): A Statistical Report from the GHSG Trial Coordination Center.
- [47] National Comprehensive Cancer Network. 2012. Clinical Practice Guidelines in Oncology Hodgkin Lymphoma. Version 2.2012. Verfügbar: [https://subscriptions.nccn.org/gl\\_login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hodgkins.pdf](https://subscriptions.nccn.org/gl_login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf) [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [48] Paltiel, O., Rubinstein, C., Or, R., et al. 2003. Factors associated with survival in patients with progressive disease following autologous transplant for lymphoma. *Bone Marrow Transplant.*, 31, 565-569.
- [49] Provencio, M., Salas, C., Millan, I., et al. 2010. Late relapses in Hodgkin lymphoma: a clinical and immunohistochemistry study. *Leukemia & lymphoma*, 51, 1686-91.
- [50] Quinlan, S. C., Landgren, O., Morton, L. M., et al. 2010. Hodgkin lymphoma among US solid organ transplant recipients. *Transplantation*, 90, 1011-1015.
- [51] Re, D., Koppers, R. & Diehl, V. 2005. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma. *J.Clin.Oncol.*, 23, 6379-6386.
- [52] Robert Koch-Institut, Bertz, J., Dahm, S., et al. 2010. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes* [Online]. Verfügbar: [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/K/Krebs/Nationaler\\_Krebsplan/Krebspraevalenz.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/K/Krebs/Nationaler_Krebsplan/Krebspraevalenz.pdf) [Aufgerufen am 17.09.2012].
- [53] Robert Koch-Institut. 2012a. Datensätze zum Downloaden - ICD-10 C81 (Morbus Hodgkin). Verfügbar: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/Datenbankabfrage/c81\\_morbus\\_hodgkin.xls?blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/Datenbankabfrage/c81_morbus_hodgkin.xls?blob=publicationFile) [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [54] Robert Koch-Institut. 2012b. Krebs in Deutschland 2007/2008, Kapitel 3.22 Morbus Hodgkin. 8. Auflage, 2012. Verfügbar: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2012/kid\\_2012\\_c81.pdf;jsessionid=DF65CF44127694CC9184E706D8A9C31.2\\_cid031?blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/kid_2012_c81.pdf;jsessionid=DF65CF44127694CC9184E706D8A9C31.2_cid031?blob=publicationFile) [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [55] Robert Koch-Institut & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. 2012. Krebs in Deutschland 2007/2008. Verfügbar: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2012/kid\\_2012\\_c81.pdf](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/kid_2012_c81.pdf) [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [56] Robinson, S. P., Sureda, A., Canals, C., et al. 2009. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica*, 94, 230-8.

- [57] Sarina, B., Castagna, L., Farina, L., et al. 2010. Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability. *Blood*, 115, 3671-7.
- [58] Sarris, A. H., Hagemester, F., Romaguera, J., et al. 2000. Liposomal vincristine in relapsed non-Hodgkin's lymphomas: early results of an ongoing phase II trial. *Ann Oncol*, 11, 69-72.
- [59] Schmitz, N., Pfistner, B., Sextro, M., et al. 2002. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*, 359, 2065-71.
- [60] Schwenkglenks, M., Pettengell, R., Szucs, T. D., et al. 2010. Hodgkin lymphoma treatment with ABVD in the US and the EU: neutropenia occurrence and impaired chemotherapy delivery. *Journal of hematology & oncology*, 3, 27.
- [61] Seattle Genetics Inc. 2010a. A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (HL). Clinical Study Report (Data on file).
- [62] Seattle Genetics Inc. 2010b. A Phase I Dose Escalation Study of SGN-35 in Patients with Relapsed/Refractory CD30-Positive Hematologic Malignancies. Clinical Study Report (Data on file).
- [63] Seattle Genetics Inc. 2010c. A Phase I Dose Escalation Study of Weekly SGN-35 Alone and in Combination with Gemcitabine in Patients with Relapsed/Refractory CD30-Positive Hematologic Malignancies. Clinical Study Report (Data on file).
- [64] Seattle Genetics Inc. 2011. A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (HL). Addendum 1. Clinical Study Report (Data on file).
- [65] Shahab, I., Greer, J. P., Beeker, T. A., et al. 1997. Recurrent Hodgkin's disease after bone marrow transplantation. *American journal of clinical pathology*, 107, 74-80.
- [66] Shamash, J., Lee, S. M., Radford, J. A., et al. 2000. Patterns of relapse and subsequent management following high-dose chemotherapy with autologous haematopoietic support in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: a two centre study. *Ann.Oncol.*, 11, 715-719.
- [67] Sirohi, B., Cunningham, D., Powles, R., et al. 2008. Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann.Oncol.*, 19, 1312-1319.
- [68] Smith, S. M., van Besien, K., Carreras, J., et al. 2008. Second autologous stem cell transplantation for relapsed lymphoma after a prior autologous transplant. *Biol.Blood Marrow Transplant.*, 14, 904-912.
- [69] SmPC/Fachinformation. 2012. CHMP Opinion 19 Juli, deutsche Übersetzung.
- [70] Statistisches Bundesamt Deutschland. 2012. Bevölkerungsstand. Verfügbar: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/GeschlechtStaatsangehoerigkeit.html> [Aufgerufen am 11.07.2012].
- [71] Sureda, A., Canals, C., Arranz, R., et al. 2012. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Espanol de Linfomas/Trasplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*, 97, 310-7.

- [72] Swain, S. M. & Arezzo, J. C. 2008. Neuropathy associated with microtubule inhibitors: diagnosis, incidence, and management. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O*, 6, 455-67.
- [73] Swerdlow, A. J. 2003. Epidemiology of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging*, 30 Suppl 1, S3-12.
- [74] Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd. 2011. SGN-35: 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in Hodgkin Lymphoma (Data on file).
- [75] Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd. 2012. ADCETRIS (brentuximab vedotin): Responses to Day 180 Questions, Clinical: Major Objections (Data on file).
- [76] Thomas, R. K., Re, D., Zander, T., et al. 2002. Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. *Ann.Oncol.*, 13 Suppl 4, 147-152.
- [77] Thomas, R. K., Re, D., Wolf, J., et al. 2004. Part I: Hodgkin's lymphoma--molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Lancet Oncol.*, 5, 11-18.
- [78] Thompson, J., Barcena, L., Woods, B., et al. 2012. Comparing brentuximab vedotin overall survival data against published outcome data in patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post-autologous stem cell transplant (ASCT) (abstract n. 0212). *Haematologica*, 97, 85.
- [79] Tumorzentrum München & Dreyling, M. 2008. Maligne Lymphome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Verfügbar: [http://www.tumorzentrum-muenchen.de/fileadmin/manuale/927\\_Maligne\\_Lymphome.pdf](http://www.tumorzentrum-muenchen.de/fileadmin/manuale/927_Maligne_Lymphome.pdf) [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [80] Varterasian, M., Ratanatharathorn, V., Uberti, J. P., et al. 1995. Clinical course and outcome of patients with Hodgkin's disease who progress after autologous transplantation. *Leuk.Lymphoma*, 20, 59-65.
- [81] Viala, K., Behin, A., Maisonobe, T., et al. 2008. Neuropathy in lymphoma: a relationship between the pattern of neuropathy, type of lymphoma and prognosis? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 79, 778-82.
- [82] von Tresckow, B. & Engert, A. 2011. The role of autologous transplantation in Hodgkin lymphoma. *Curr.Hematol.Malig.Rep.*, 6, 172-179.
- [83] Watkins, S. M. & Griffin, J. P. 1978. High incidence of vincristine-induced neuropathy in lymphomas. *British medical journal*, 1, 610-2.
- [84] Younes, A., Oki, Y., McLaughlin, P., et al. 2012. Phase 2 study of rituximab plus ABVD in patients with newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma. *Blood*, 119, 4123-8.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

(siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Brentuximabvedotin (ADCETRIS®)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL): <ol style="list-style-type: none"> <li>1. nach einer autologen Stammzelltransplantation oder</li> <li>2. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt</li> </ol>	In Zyklen	8 Zyklen  16 Zyklen	1  1
Für Brentuximabvedotin wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt	-	-	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für Brentuximabvedotin wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt (siehe Abschnitt 3.1.1).

Die Angaben in Tabelle 3-21 basieren auf der Fachinformation zu Brentuximabvedotin:

Die empfohlene Dosis beträgt 1,8 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird. Patienten, bei denen eine Stabilisierung der Erkrankung oder

sogar ein besseres Ansprechen erreicht wird, sollten mindestens 8 Zyklen und maximal 16 Zyklen (ca. 1 Jahr) erhalten (SmPC/Fachinformation, 2012).

Als Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr werden daher sowohl die mindestens vorgegebenen 8 Zyklen sowie die maximale Anzahl von 16 Zyklen berücksichtigt. Dabei ist allerdings zu beachten, dass für die Routineversorgung die Annahme, dass alle Patienten die maximale Anzahl von 16 Zyklen erhalten, eine Überschätzung darstellt. Dies konnte bereits in der Zulassungsstudie beobachtet werden. „Achtzehn (18) Patienten (18%) erhielten 16 Zyklen mit Brentuximabvedotin, der Medianwert der verabreichten Zyklen war 9 (Bereich von 1 bis 16)“ (SmPC/Fachinformation, 2012).

Die Verabreichung von Brentuximabvedotin erfolgt jeweils am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-21). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-22: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr</b>
Brentuximabvedotin (ADCETRIS®)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL): <ol style="list-style-type: none"> <li>1. nach einer autologen Stammzelltransplantation oder</li> <li>2. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt</li> </ol>	8 (Mindestens vorgegebene Behandlungstage pro Patient pro Jahr)  16 (Maximale Behandlungstage pro Patient pro Jahr)
Für Brentuximabvedotin wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt	-	-

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
Brentuximabvedotin (ADCETRIS®)	1.124,8 mg (8 Zyklen) 2.249,6 mg (16 Zyklen)
Für Brentuximabvedotin wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt	-

DDD: Defined Daily Dose (definierte Tagesdosis)

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

In der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (Defined Daily Dose, DDD) der WHO ist für Brentuximabvedotin keine DDD angegeben (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2012). Laut Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis im Anwendungsgebiet 1,8mg/kg Körpergewicht (SmPC/Fachinformation, 2012).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird somit abhängig vom Körpergewicht bestimmt. Die Ermittlung des Körpergewichts erfolgt anhand des durchschnittlichen Erkrankungsalters. Für die entsprechende Altersklasse wird das durchschnittliche Körpergewicht anhand der Gesundheitsberichterstattung des Bundes zur Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs herangezogen.

Für das durchschnittliche Alter eines erwachsenen Patienten wurde das mittlere Erkrankungsalter eines Patienten mit HL anhand der Datensätze des Zentrums für Krebsregisterdaten des RKI berechnet. Dabei wurde angenommen, dass das Alter eines durchschnittlichen erwachsenen Patienten mit r/r CD30+ HL nicht vom Alter eines Patienten mit HL abweicht. Das ermittelte Alter liegt für Männer bei 46 Jahren und für Frauen bei 49 Jahren (Robert Koch-Institut, 2012; Statistisches Bundesamt Deutschland, 2012).

Das mittlere Körpergewicht eines Mannes in der Altersklasse 45 bis unter 50 Jahren beträgt 85,7 kg. Das mittlere Körpergewicht einer Frau in der Altersklasse 45 bis unter 50 Jahren beträgt 68,5 kg (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2012). Anhand der Anzahl an Neuerkrankungen für Männer (1.160 Fälle) und Frauen (920 Fälle) wird der gewichtete Mittelwert für das Körpergewicht eines durchschnittlichen Patienten berechnet. Das Körpergewicht eines durchschnittlichen erwachsenen Patienten mit HL beträgt somit 78,1 kg. Es ist möglich, dass Patienten mit r/r HL im Vergleich zur Diagnose HL Körpergewicht verlieren. Diese Berechnung stellt daher möglicherweise eine Überschätzung dar. Bei einem Körpergewicht von 78,1 kg werden pro Zyklus 140,6 mg Brentuximabvedotin gegeben. Dafür werden drei Durchstechflaschen benötigt. Erst ab einem Körpergewicht von 55,5 kg oder weniger werden zwei Durchstechflaschen für die erforderliche Dosis benötigt. Die mögliche Überschätzung durch die Berücksichtigung des Körpergewichts eines durchschnittlichen erwachsenen Patienten mit HL zieht daher keine Überschätzung der Jahrestherapiekosten nach sich.

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs ist in Tabelle 3-24 dargestellt. Die Dosis pro Zyklus für einen durchschnittlichen Patienten liegt bei 140,6 mg pro Zyklus. Bei mindestens 8 vorgegebenen Behandlungstagen pro Patient pro Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch 1.124,8 mg. Bei maximal 16 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch 2.249,6 mg.

Tabelle 3-24: Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs

Bezeichnung	Ergebnis	Quelle
Durchschnittliches Alter bei Erkrankung an Hodgkin-Lymphom (Männer)	46 Jahre	Eigene Berechnung anhand RKI
Durchschnittliches Alter bei Erkrankung an Hodgkin-Lymphom (Frauen)	49 Jahre	Eigene Berechnung anhand RKI
Mittleres Körpergewicht der Altersklasse 45 bis unter 50 Jahren (Männer)	85,7 kg	Statistisches Bundesamt
Mittleres Körpergewicht der Altersklasse 45 bis unter 50 Jahren (Frauen)	68,5 kg	Statistisches Bundesamt
Gewichtetes mittleres Körpergewicht eines durchschnittlichen Patienten mit Hodgkin-Lymphom (basierend auf Neuerkrankungen)	78,1 kg	Eigene Berechnung anhand RKI
Empfohlene Dosis pro Zyklus	1,8 mg/kg	Fach- und Gebrauchsinformation Brentuximabvedotin
Dosis pro Zyklus für einen durchschnittlichen Patienten	140,6 mg	Eigene Berechnung
Jahresdurchschnittsverbrauch (Mindestanzahl von 8 Zyklen)	1.124,8 mg	Eigene Berechnung
Jahresdurchschnittsverbrauch (maximale Anzahl von 16 Zyklen)	2.249,6 mg	Eigene Berechnung

RKI: Robert Koch-Institut

Quellen: (Robert Koch-Institut, 2012; SmPC/Fachinformation, 2012; Statistisches Bundesamt Deutschland, 2012)

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-25 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Brentuximabvedotin (ADCETRIS®)	4.920,41	4.283,48
Für Brentuximabvedotin wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der **Apothekenabgabepreis** für Brentuximabvedotin beträgt **4.920,41 €** pro Durchstechflasche.

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- **Herstellerrabatt** von 16 Prozent auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Herstellers (3.968,00€) nach §130a Abs. 1a SGB V: **634,88€**
- **Apothekenabschlag** nach §130 Abs. 1 Satz 1 SGB V: **2,05 €**

Daraus ergeben sich **Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte** von **4.283,48 €** pro Durchstechflasche. Dies entspricht Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte von 85,67 €/pro mg.

Die Berechnung der Arzneimittelkosten anhand der Hilfstaxe entspricht aus Sicht von Takeda Pharma eher den tatsächlich für die GKV entstehenden Kosten als die Berechnung entsprechend der Arzneimittelpreisverordnung (Kosten nach Abzug gesetzlicher Rabatte). Daher werden im Folgenden die Arzneimittelkosten anhand der Hilfstaxe berechnet:

Der Abrechnungspreis ist der Apothekeneinkaufspreis je mg. Für Leerbeutel und andere Primärpackmittel ist ein Aufschlagsatz von 15% auf den Apothekeneinkaufspreis anzuwenden. Zusätzlich wird der Zuschlag für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern in Höhe von 67,00 € berücksichtigt [Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung), Anlage 3 Teil 2 Nr. 3-6] (G. K. V. Spitzenverband, 2009).

Jede einzelne Durchstechflasche muss mit 10,5 ml Wasser für Injektionszwecke bis auf eine Endkonzentration von 5mg/ml rekonstituiert werden und anschließend in einen Infusionsbeutel mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung zur Injektion gegeben werden (SmPC/Fachinformation, 2012). Daher werden die Apothekeneinkaufspreise für Wasser für Injektionszwecke sowie Natriumchlorid Infusionslösung ebenfalls zur Berechnung angesetzt [Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung), Anlage 3 Teil 2 Nr. 4-6] (G. K. V. Spitzenverband, 2009).

Noch nicht weiterverarbeitete Teilmengen von Brentuximabvedotin müssen laut Fach- und Gebrauchsinformation verworfen werden (SmPC/Fachinformation, 2012). Diese nicht mehr zur Weiterverarbeitung fähige Teilmengen gelten als Verwurf und sind abrechnungsfähig. Daher sind bei einer Gesamtdosis von 141mg drei Durchstechflaschen abrechnungsfähig [Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung), Anlage 3 Teil 1 Nr. 2-3 sowie Anlage 3 Teil 2 Nr. 1] (G. K. V. Spitzenverband, 2009).

Daraus ergeben sich Kosten pro Zyklus nach der Hilfstaxe von 12.485,55 € Im Vergleich dazu betragen die Kosten pro Zyklus nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte 12.850,45 € (3 Durchstechflaschen).

Die genaue Berechnung der Arzneimittelkosten nach der Hilfstaxe ist in Tabelle 3-26 dargestellt:

Tabelle 3-26: Berechnung der Arzneimittelkosten nach der Hilfstaxe

	Herstellerabgabepreis Brentuximab Vedotin	3.968,00 €
+	Großhandelszuschlag (3,15% maximal 37,80€zzgl. 0,70€)	38,50 €
=	<b>Apothekeneinkaufspreis</b>	<b>4.006,50 €</b>
	Apothekeneinkaufspreis	4.006,50 €
÷	Wirkstärke	50
=	<b>Apothekeneinkaufspreis pro mg</b>	<b>80,13 €</b>
	Apothekeneinkaufspreis pro mg	80,13 €
×	Abrechnungsfähige Menge (noch nicht weiterverarbeitete Teilmengen von Brentuximab Vedotin müssen laut Fach- und Gebrauchsinformation verworfen werden, daher sind nur ganze Durchstechflaschen abrechnungsfähig. Bei 141mg Gesamtdosis entspricht dies 3 Durchstechflaschen)	150
=	<b>Apothekeneinkaufspreis pro Behandlungstag</b>	<b>12.019,50 €</b>
	Apothekeneinkaufspreis pro Behandlungstag	12.019,50 €
+	Umsatzsteuer	2.283,71 €
-	Abschlag auf Herstellerabgabepreis (16%) nach §130a SGB V (anteilig)	1.904,64 €
=	<b>Kosten Arzneimittel inkl. Umsatzsteuer</b>	<b>12.398,57 €</b>
	Trägerlösung (Wasser für Injektionszwecke)	1,50 €
+	Leerbeutel und Primärpackmittel (Infusionsbesteck Optiflo)	0,76 €
+	Verdünnungsmittel (Natriumchlorid)	3,04 €
+	Aufschlag Leerbeutel/Primärpackmittel (15%)	0,80 €
+	Zuschlag Zubereitung monoklonale Antikörper	67,00 €
+	Umsatzsteuer (19%)	13,89 €
=	<b>Zubereitungskosten inkl. USt.</b>	<b>86,98 €</b>
	Kosten Arzneimittel inkl. Umsatzsteuer	12.398,57 €
+	Zubereitungskosten inkl. USt.	86,98 €
=	<b>Kosten von Brentuximab Vedotin nach Hilfstaxe pro Zyklus</b>	<b>12.485,55 €</b>

Quelle: (G. K. V. Spitzenverband, 2009; Lauer Fischer, 2012a; Lauer Fischer, 2012b; Lauer Fischer, 2012c; SmPC/Fachinformation, 2012)

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Brentuximabvedotin (ADCETRIS®)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL): 1. nach einer autologen Stammzelltransplantation oder 2. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt	Verabreichung durch einen Onkologen	1 1	8 (8 Zyklen) 16 (16 Zyklen)
		Überwachung während und nach der Infusion	1 1	8 (8 Zyklen) 16 (16 Zyklen)
		Komplettes Blutbild vor jeder Verabreichung	1 1	8 (8 Zyklen) 16 (16 Zyklen)
Für Brentuximabvedotin wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt	-	-	-	-

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-27 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden anhand der Fach- und Gebrauchsinformation für Brentuximabvedotin ermittelt (SmPC/Fachinformation, 2012). Die Gabe von Brentuximabvedotin sollte demnach unter der Aufsicht eines in der Anwendung von Krebsmedikamenten erfahrenen Arztes erfolgen. Daher werden für jeden Zyklus als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen die Kosten der ambulanten Gabe durch einen Onkologen angesetzt. Zusätzlich sollen die Patienten „während und nach der Infusion sorgfältig überwacht werden“. Die Kosten einer Überwachung werden somit für jeden Zyklus angesetzt. Zudem werden die Kosten eines kompletten Blutbildes, welches vor der Verabreichung einer Dosis von Brentuximabvedotin durchgeführt werden soll, einmal pro Zyklus angesetzt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-27 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-28: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Verabreichung durch einen Onkologen	141,27
Überwachung während und nach der Infusion	15,60
Komplettes Blutbild vor jeder Verabreichung	1,10

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-28 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten für die Verabreichung durch einen Onkologen werden durch die Leistung „Intravasale zytostatische Therapie“ aus der Zusatzvereinbarung Onkologie abgebildet (Allgemeine Ortskrankenkassen Bayern, 2010; Allgemeine Ortskrankenkassen Bayern, 2011; Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2011; Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2012a):

Die Grundpauschale für Onkologen sowie die Zusatzpauschale für hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankungen sowie die Leistung „Behandlung solider Tumore“ aus der Zusatzvereinbarung Onkologie werden bei der Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nicht berücksichtigt. Es ist davon auszugehen, dass Patienten im Anwendungsgebiet A bereits aufgrund ihrer Erkrankung in Behandlung bei einem Onkologen sind und die Abrechnung der genannten Pauschalen nicht originär durch die Gabe von Brentuximabvedotin ausgelöst wird.

Die Kosten für die Überwachung während und nach der Infusion werden für eine Dauer von mindestens 60 Minuten berechnet (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2012a).

Die Kosten für ein komplettes Blutbild werden anhand der Leistung „Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren“ ermittelt (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2012a).

Die Kosten der einzelnen Leistungen wurden anhand der entsprechenden Punkte des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) und des aktuellen Punktwertes von 3,5048 Cent berechnet (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2012b).

Die genauen Angaben zur Berechnung sind in Tabelle 3-29 dargestellt.

Tabelle 3-29: Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Leistung	EBM-Code	EBM Punkte	Wert
<b>Zusatzvereinbarung Onkologie</b>			
Intravasale zytostatische Therapie <sup>1</sup>	86516	-	141,27 €
<b>Infusionstherapie</b>			
Infusionstherapie	02101	445	15,60 €
<b>Komplettes Blutbild</b>			
Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	32122	-	1,10 €

EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab

<sup>1</sup> Die Pauschale kann einmal pro Quartal abgerechnet werden.

<sup>2</sup> Zur Berechnung des Durchschnitts der Grundpauschale für Onkologen wurde der Anteil der Neuerkrankungen von 20 bis 59 Jahren (63%), sowie der Anteil der Neuerkrankungen ab 60 Jahren (37%) berechnet. (Robert Koch-Institut, 2012).

Quellen: (Allgemeine Ortskrankenkassen Bayern, 2010; Allgemeine Ortskrankenkassen Bayern, 2011; Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2011; Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2012a; Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2012b; Robert Koch-Institut, 2012)

Die Leistung „Intravasale zytostatische Therapie“ aus der Zusatzvereinbarung Onkologie gilt als Pauschale und kann nur einmal pro Quartal abgerechnet werden. Daher ist eine Berechnung der Zusatzkosten pro Patient nicht über die Multiplikation dieser Pauschalen mit der Anzahl der Zyklen möglich. Bei Berücksichtigung von 8 Zyklen werden zwei Quartale abgerechnet, bei Berücksichtigung von 16 Zyklen werden vier Quartale abgerechnet. Die Infusionstherapie und das komplette Blutbild werden in jedem Zyklus abgerechnet.

*Geben Sie in Tabelle 3-30 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-27 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-28 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-18 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-19 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-30: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Brentuximabvedotin (ADCETRIS®)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL): 1. nach einer autologen Stammzelltransplantation oder 2. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt	Verabreichung durch einen Onkologen	282,54 (8 Zyklen, 2 Quartale)	39.555,60 (8 Zyklen) <sup>1</sup>
			565,08 (16 Zyklen, 4 Quartale)	79.111,20 (16 Zyklen) <sup>2</sup>
		Überwachung während und nach der Infusion	124,80 (8 Zyklen)	17.472,00 (8 Zyklen) <sup>3</sup>
			249,60 (16 Zyklen)	39.944,00 (16 Zyklen) <sup>4</sup>
		Komplettes Blutbild vor jeder Verabreichung	8,80 (8 Zyklen) 17,60 (16 Zyklen)	1.232,00 (8 Zyklen) <sup>5</sup> 2.464,00 (16 Zyklen) <sup>6</sup>
Für Brentuximabvedotin wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt	-	-	-	-

<sup>1</sup> Die Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro betragen bei 8 Zyklen für die Untergrenze 16.669,86 € und für die Obergrenze 72.895,32 €

<sup>2</sup> Die Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro betragen bei 16 Zyklen für die Untergrenze 33.339,72 € und für die Obergrenze 145.790,64 €

<sup>3</sup> Die Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro betragen bei 8 Zyklen für die Untergrenze 7.363,20 € und für die Obergrenze 32.198,40 €

<sup>4</sup> Die Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro betragen bei 16 Zyklen für die Untergrenze 14.726,40 € und für die Obergrenze 64.396,80 €

<sup>5</sup> Die Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro betragen bei 8 Zyklen für die Untergrenze 519,20 € und für die Obergrenze 2.270,40 €

<sup>6</sup> Die Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro betragen bei 16 Zyklen für die Untergrenze 1.038,40 € und für die Obergrenze 4.540,80 €

(Spannweite Anzahl Patienten für Berechnung: 59-258)

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-31 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-18, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-19) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-31: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Brentuximabvedotin (ADCETRIS®)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL):	103.219,74 (8 Zyklen)	14.450.763,6 (8 Zyklen) <sup>1</sup>
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. nach einer autologen Stammzelltransplantation oder</li> <li>2. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt</li> </ol>	206.439,48 (16 Zyklen)	28.901.527,2 (16 Zyklen) <sup>2</sup>
Für Brentuximabvedotin wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt	-	-	-
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3 Tabelle 3-18, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-19 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

<sup>1</sup> Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro betragen bei 8 Zyklen für die Untergrenze 6.089.964,66 € und für die Obergrenze 26.6306.92,92 € (Spannweite Anzahl Patienten für Berechnung: 59-258).

<sup>2</sup> Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro betragen bei 16 Zyklen für die Untergrenze 12.179.929,32 € und für die Obergrenze 53.261.385,84 € (Spannweite Anzahl Patienten für Berechnung: 59-258).

Für Brentuximabvedotin wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Damit ist auch kein Vergleich der Jahrestherapiekosten notwendig. Dennoch werden im Folgenden beispielhaft die Kosten einer ASCT und einer allogenen SCT dargestellt, um die

Jahrestherapiekosten von Brentuximabvedotin mit denen der Behandlungsalternativen (siehe Abschnitt 3.1.2) in Bezug setzen zu können. Die allogene SCT kann mit klassischer oder RIC Konditionierung durchgeführt werden. Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, stellt lediglich die RIC allogene SCT für Patienten mit gutem Allgemeinzustand, die nicht oder nicht mehr autolog transplantiert werden können, eine Therapieoption dar (European Group for Blood Marrow Transplantation, 2008; Eichenauer et al., 2011; Deutsche Krebsgesellschaft e. V. et al., 2012). Daher werden hier die Kosten einer RIC allogenen Stammzelltransplantation dargestellt.

### **Kosten einer autologen Stammzelltransplantation**

Zur Berechnung der Kosten einer ASCT wurde der Kodierleitfaden Hämatologie Onkologie und Stammzelltransplantation der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. herangezogen (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2011).

Die Berechnung wurde mit Hilfe des Webgroupers der diagnosebezogenen Fallgruppe (Diagnosis Related Group, DRG) Research Group Medizinisches Management des Universitätsklinikums Münster durchgeführt (Universitätsklinikum Münster, 2012).

Die Berechnung wurde exemplarisch für einen Patienten mit „gemischtzelligem klassischem Hodgkin-Lymphom“ (ICD-10 C81.2) durchgeführt. Die Berechnung mit einer anderen Spezifikation des Hodgkin-Lymphoms hat keinen Einfluss auf die Kosten.

### **Kosten der Stammzellentnahme (autologe Stammzelltransplantation)**

Für die Berechnung der Kosten der Stammzellentnahme bei einem Spender (Eigenspende) wurde angenommen, dass die Entnahme aus peripherem Blut erfolgt. Wie in Modul 2 (Abschnitt 2.1.2) dargestellt, werden aufgrund des schnelleren Anwachsens des Spendertransplantats und der schnelleren hämatopoetischen Rekonstitution Stammzellen bevorzugt aus peripherem Blut gewonnen (Copelan, 2006; Ljungman et al., 2010).

Als Hauptdiagnose wurde daher wie im Kodierleitfaden vorgegeben „Z52.01 Stammzellenspender“ verwendet. Als Prozedur wurde der Code „5-410.10 Entnahme von hämatopoetischen Stammzellen aus peripherem Blut zur Eigenspende“ verwendet (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2011). Als Verweildauer wurde die mittlere Verweildauer von vier Tagen angenommen.

Der Einheitliche Basisfallwert liegt für 2012 bei 2.991,53 €(G. K. V. Spitzenverband, 2011).

Tabelle 3-32: Kosten der autologen Stammzelltransplantation (Stammzellentnahme)

Kategorie	Beschreibung der Eingabedaten	Eingabedaten
Hauptdiagnosen	Stammzellspender	Z52.01
Nebendiagnose	Gemischtzelliges klassisches Hodgkin-Lymphom	C81.2
Prozeduren	Entnahme von hämatopoetischen Stammzellen aus peripherem Blut zur Eigenspende	5-410.10
Kategorie	Beschreibung der Ausgabedaten des Webgroupers	Ausgabedaten
Berücksichtigte DRG	Stammzellentnahme bei Eigenspende ohne Chemotherapie	A42B
Verweildauer	Mittlere Verweildauer	4,4 Tage
	Untere Grenzverweildauer	2 Tage
	Obere Grenzverweildauer	10 Tage
Einheitlicher Basisfallwert		2.991,53 €
Effektives Kostengewicht		1,365
<b>Effektives Entgelt</b>		<b>4.083,44 €</b>

DRG: Diagnosis Related Group (Diagnosebezogene Fallgruppe)

Das effektive Entgelt wird dabei mit 4.083,44 € angegeben.

### Kosten der Stammzelltransplantation (autologe Stammzelltransplantation)

Die Berechnung der Kosten der Stammzelltransplantation wird anhand der Prozedur „Transfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen Autolog nach In-vitro-Aufbereitung“ (8-805.03) durchgeführt (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2011).

Als Hauptdiagnose wurde „Gemischtzelliges klassisches Hodgkin-Lymphom“ (ICD-10 C81.2) verwendet (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2011).

Als Verweildauer wurde die mittlere Verweildauer von 24 Tagen angesetzt (Universitätsklinikum Münster, 2012).

Tabelle 3-33: Kosten der autologen Stammzelltransplantation (Stammzelltransplantation)

Kategorie	Beschreibung	Eingabedaten
Hauptdiagnosen	Gemischtzelliges klassisches Hodgkin-Lymphom	C81.2
Nebendiagnose		
Prozeduren	Tranfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen nach In-vitro-Aufbereitung	8-805.03
Kategorie	Beschreibung der Ausgabedaten des Webgroupers	Ausgabedaten
Berücksichtigte DRG	Knochenmarktransplantation/ Stammzelltransfusion, autogen, außer bei Plasmozytom, Alter > 15 Jahre	A15B
Verweildauer	Mittlere Verweildauer	24 Tage
	Untere Grenzverweildauer	8 Tage
	Obere Grenzverweildauer	33 Tage
Einheitlicher Basisfallwert		2.991,53€
Effektives Kostengewicht		8,288
<b>Effektives Entgelt</b>		<b>24.793,80 €</b>

DRG: Diagnosis Related Group (Diagnosebezogene Fallgruppe)

Das effektive Entgelt wird dabei mit 24.793,80€ angegeben.

### Gesamtkosten (autologe Stammzelltransplantation)

Die Gesamtkosten der ASCT werden als Summe der Kosten der Stammzellentnahme und der Stammzelltransplantation berechnet. Die Summe beträgt 28.877,24 € (4.083,44 € + 24.793,80 €).

### Kosten einer allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung

Zur Berechnung der Kosten einer allogenen SCT mit RICKonditionierung wurde der Kodierleitfaden Hämatologie Onkologie und Stammzelltransplantation der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. herangezogen (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2011).

Die Berechnung wurde mit Hilfe des Webgroupers der DRG Research Group Medizinisches Management des Universitätsklinikums Münster durchgeführt (Universitätsklinikum Münster, 2012).

Die Berechnung wurde exemplarisch für einen Patienten mit gemischtzelligem klassischem HL (ICD-10 C81.2) durchgeführt. Die Berechnung mit einer anderen Spezifikation des HL hat keinen Einfluss auf die Kosten.

### Kosten der Stammzellentnahme (RIC allogene SCT)

Für die Berechnung der Kosten der Stammzellentnahme beim Fremdspender wurde angenommen, dass die Entnahme aus peripherem Blut erfolgt. Wie in Modul 2 (Abschnitt 2.1.2) dargestellt werden aufgrund des schnelleren Anwachsens des Spendertransplantats und der schnelleren hämatopoetischen Rekonstitution Stammzellen bevorzugt aus peripherem Blut gewonnen (Copelan, 2006; Ljungman et al., 2010).

Als Hauptdiagnose wurde wie im Kodierleitfaden vorgegeben „Z52.01 Stammzellenspender“ verwendet. Als Prozedur wurde der Code „5-410.11 Entnahme von hämatopoetischen Stammzellen aus peripherem Blut zur Transplantation, zur allogenen Spende (verwandt oder nicht-verwandt)“ verwendet (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2011; SmPC/Fachinformation, 2012).

Tabelle 3-34: Kosten der allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung (Stammzellentnahme)

Kategorie	Beschreibung	Eingabedaten
Hauptdiagnosen	Stammzellenspender	Z52.01
Nebendiagnose	Gemischtzelliges klassisches Hodgkin-Lymphom	C81.2
Prozeduren	Entnahme von hämatopoetischen Stammzellen aus Knochenmark und peripherem Blut zur Transplantation: Hämatopoetische Stammzellen aus peripherem Blut: Zur allogenen Spende (verwandt oder nicht verwandt)	5-410.11
Kategorie	Beschreibung der Ausgabedaten des Webgroupers	Ausgabedaten
Berücksichtigte DRG	Stammzellentnahme bei Fremdspender	Z42Z
Verweildauer	Mittlere Verweildauer	0 Tage
	Untere Grenzverweildauer	0 Tage
	Obere Grenzverweildauer	0 Tage
Einheitlicher Basisfallwert		2.991,53 €
Effektives Kostengewicht		0
<b>Effektives Entgelt</b>		-

DRG: Diagnosis Related Group (Diagnosebezogene Fallgruppe)

Die vom Webgrouper angegebene DRG Z42Z (Stammzellentnahme bei Fremdspender) wird nicht durch den Fallpauschalenkatalog vergütet. Für diese Leistung ist ein krankenhausespezifisches Entgelt zu vereinbaren (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus, 2012). Die Kosten der „Stammzellentnahme bei Fremdspender“ wurden daher dem Entgelttarif des Klinikums der Universität München entnommen. Die Kosten der

„Stammzellentnahme bei Fremdspender“ betragen 4.899,00 € (Klinikum der Universität München, 2012).

### Kosten der Stammzelltransplantation (RIC allogene SCT)

Die Berechnung der Kosten der Stammzelltransplantation wird anhand der Prozedur „Transfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen Allogen, HLA-identisch, nicht-verwandter Spender nach In-vitro-Aufbereitung“ (8-805.42) durchgeführt. Alternative Prozeduren für verwandte Spender oder nicht-HLA-identische Spender haben keinen Einfluss auf das Entgelt (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2011).

Als Hauptdiagnose wurde „Gemischtzelliges klassisches Hodgkin-Lymphom“ (ICD-10 C81.2) verwendet (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2011).

Als Verweildauer wurde die mittlere Verweildauer von 50 Tagen angesetzt (Universitätsklinikum Münster, 2012).

Tabelle 3-35: Kosten der RIC allogenen SCT

Kategorie	Beschreibung	Eingabedaten
Hauptdiagnosen	Gemischtzelliges klassisches Hodgkin-Lymphom	C81.2
Nebendiagnose		
Prozeduren	Tranfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen nach In-vitro-Aufbereitung	8-805.42
Kategorie	Beschreibung der Ausgabedaten des Webgroupers	Ausgabedaten
Berücksichtigte DRG	Knochenmarktransplantation/ Stammzelltransfusion, allogen, außer bei Plasmozytom oder mit Graftversus-host-Krankheit Grad III und IV, mit In-vitro-Aufbereitung	A04A
Verweildauer	Mittlere Verweildauer	50 Tage
	Untere Grenzverweildauer	17 Tage
	Obere Grenzverweildauer	67 Tage
Einheitlicher Basisfallwert		2.991,53 €
Effektives Kostengewicht		30,964
<b>Effektives Entgelt</b>		<b>92.629,73 €</b>

DRG: Diagnosis Related Group (Diagnosebezogene Fallgruppe)

Das effektive Entgelt wird dabei mit 92.629,73 € angegeben (siehe Tabelle 3-35).

**Gesamtkosten (RIC allogene SCT)**

Die Gesamtkosten der allogenen SCT werden als Summe der Kosten der Stammzellentnahme und der Stammzelltransplantation berechnet. Die Summe beträgt 97.528,73 € (4.899.00 €+92.629,73 €).

**3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen**

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Brentuximabvedotin ist die erste medikamentöse Therapie mit einer Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ HL nach einer autologen Stammzelltransplantation oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt (European Medicines Agency, 2012). Es gibt in Anwendungsgebiet A keine allgemein anerkannte und effektive Behandlungsalternative mit einem medianen Gesamtüberleben von mehr als 20 Monaten.

Takeda Pharma rechnet mit einem Versorgungsanteil von 90% der Patienten der Zielpopulation. Die verbleibenden 10% werden der Behandlung mit experimentellen Substanzen zugerechnet.

Brentuximabvedotin ist bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat-Dihydrat,  $\alpha$ -Trehalose-Dihydrat, Polysorbat 80 und Bleomycin) kontraindiziert (SmPC/Fachinformation, 2012). Des Weiteren muss die Gabe von Brentuximabvedotin bei den in Abschnitt 3.4.4 genannten Reaktionen dauerhaft eingestellt werden. In der Zulassungsstudie führten die Nebenwirkungen bei 19% der Patienten zum Therapieabbruch (SmPC/Fachinformation, 2012).

Takeda Pharma geht davon aus, dass 80% der Patienten ambulant behandelt werden und 20% stationär.

Bei Berücksichtigung des erwarteten Versorgungsanteils reduziert sich die Zielpopulation von 140 Patienten auf 126 Patienten. Aufgrund von Nebenwirkungen ist mit Therapieabbruch von

24 Patienten zu rechnen. Somit wird davon ausgegangen, dass gegebenenfalls 82 Patienten ambulant mit Brentuximabvedotin behandelt werden.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Für die reduzierte Zielpopulation von 82 Patienten ergeben sich für 8 Zyklen Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 8.310.913,33 € sowie für 16 Zyklen Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 16.621.826,66 €

Tabelle 3-36: Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der erwarteten Versorgungsanteile

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Brentuximabvedotin (ADCETRIS®)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL):	101.352,60 (8 Zyklen)	8.310.913,33 (8 Zyklen)
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. nach einer autologen Stammzelltransplantation oder</li> <li>2. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt</li> </ol>	202.705,20 (16 Zyklen)	16.621.826,66 (16 Zyklen)

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Amtliche Fassung des ATC-Index wurde auf der Internetseite des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information eingesehen (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2012).

Die Fachinformation zu Brentuximabvedotin liegt Takeda Pharma vor (SmPC/Fachinformation, 2012).

Die Verteilung der Neuerkrankungen am HL wurde auf der Internetseite des Zentrums für Krebsdaten des Robert-Koch Instituts identifiziert (Robert Koch-Institut, 2012).

Die Körpermaße der Bevölkerung wurden auf der Internetseite des Statistischen Bundesamts Deutschland identifiziert (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2012).

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) wurde auf der Internetseite des GKV-Spitzenverband eingesehen (G. K. V. Spitzenverband, 2009).

Die Preise für Wasser für Injektionszwecke, Infusionsbesteck und Natriumchlorid Trägerlösung wurden der Lauer-Taxe (Preis- und Produktstand: 15.06.2012) entnommen (Lauer Fischer, 2012a; Lauer Fischer, 2012b; Lauer Fischer, 2012c).

Der Einheitliche Bewertungsmaßstab sowie der Punktwert wurden auf der Internetseite des Kassenärztlichen Bundesvereinigung eingesehen (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2012a; Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2012b).

Die Informationen zur Zusatzvereinbarung zur Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten "Onkologie-Vereinbarung" wurden auf den Internetseiten der AOK Bayern und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung eingesehen (Allgemeine Ortskrankenkassen Bayern, 2010; Allgemeine Ortskrankenkassen Bayern, 2011; Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2011).

Die Positive Opinion der EMA ist auf der Internetseite der EMA einsehbar (European Medicines Agency, 2012).

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

- [1] Allgemeine Ortskrankenkassen Bayern. 2010. Zusatzvereinbarung zur Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten "Onkologie-Vereinbarung" (Anlage 7 zu den Bundesmantelverträgen). Verfügbar: [http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/by/arztundpraxis/vertraege/by\\_ap\\_vertraege\\_onkologie\\_zusatz\\_010110.pdf](http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/by/arztundpraxis/vertraege/by_ap_vertraege_onkologie_zusatz_010110.pdf) [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [2] Allgemeine Ortskrankenkassen Bayern. 2011. 1. Nachtrag zur Zusatzvereinbarung zur Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten "Onkologie-Vereinbarung" (Anlage 7 zu den Bundesmantelverträgen). Verfügbar: [http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/by/arztundpraxis/vertraege/onkologievereinb\\_nachtrag1\\_zusatzvereinb\\_01\\_07\\_2011.pdf](http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/by/arztundpraxis/vertraege/onkologievereinb_nachtrag1_zusatzvereinb_01_07_2011.pdf) [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [3] Copelan, E. A. 2006. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N.Engl.J.Med.*, 354, 1813-1826.
- [4] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. 2011. Kodierleitfaden Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation. Version 2011. Verfügbar: <http://www.dgho.de/informationen/dokumente-der-arbeitskreise/arbeitskreis-drg-dokumentation-kodierung/Kodierleitfaden%202011.pdf> [Aufgerufen am 29.12.2010].
- [5] Deutsche Krebsgesellschaft e. V., Deutschen Krebshilfe e. V. & AWMF. 2012. Langversion Interdisziplinäre S-3 Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten Version 1.0 (Entwurf, Stand: März 2012).

- [6] Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. 2012. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2012. Verfügbar: [www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2012/atcddd-amtlich-2012.pdf](http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2012/atcddd-amtlich-2012.pdf) [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [7] Eichenauer, D. A., Engert, A., Dreyling, M., et al. 2011. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 22, 55-58.
- [8] European Group for Blood Marrow Transplantation. 2008. CHAPTER 30 - HSCT for Hodgkin's lymphoma in adults. Verfügbar: [http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/EBMTESHhandbook/Documents/EBMT2008\\_Cap30.pdf](http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/EBMTESHhandbook/Documents/EBMT2008_Cap30.pdf) [Aufgerufen am 06.11.2008].
- [9] European Medicines Agency. 2012. Summary of opinion (initial authorisation): Adcetris (Brentuximab Vedotin). Verfügbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002455/WC500130143.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002455/WC500130143.pdf) [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [10] G. K. V. Spitzenverband. 2009. Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung). Verfügbar: [http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertr\\_aege/hilfstaxe/20100101\\_Hilfstaxe\\_11521.pdf](http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/20100101_Hilfstaxe_11521.pdf) [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [11] G. K. V. Spitzenverband. 2011. Vereinbarung gemäß § 10 Abs. 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2012 zwischen dem GKV-Spitzenverband, Berlin dem Verband der privaten Krankenversicherungen e.V., Köln -gemeinsam- und der Deutschen Krankenhausgesellschaft, Berlin. Verfügbar: [http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/BBFW\\_2012.pdf](http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/BBFW_2012.pdf) [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [12] Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. 2012. DRG-Entgeltkatalog: G-DRG-Version 2012. Verfügbar: [http://g-drg.de/cms/content/download/3329/28000/version/5/file/Anlagen\\_DRG-Entgeltkatalog\\_2012\\_111129.pdf](http://g-drg.de/cms/content/download/3329/28000/version/5/file/Anlagen_DRG-Entgeltkatalog_2012_111129.pdf) [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [13] Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2011. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten "Onkologie-Vereinbarung" (Anlage 7 zu den Bundesmantelverträgen). Verfügbar: <http://daris.kbv.de/daris/link.asp?ID=1003695720> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [14] Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2012a. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 3. Quartal 2012. Verfügbar: <http://daris.kbv.de/daris/link.asp?ID=1003757070> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [15] Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2012b. Beschluss des Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 1 Satz 1 SGB V in seiner 266. Sitzung am 14. Dezember 2011 zur Weiterentwicklung der vertragsärztlichen Vergütung im Jahr 2012 mit Wirkung zum 1. Januar 2012 bis zum 31. Dezember 2012. Verfügbar: <http://daris.kbv.de/daris/link.asp?ID=1003764761> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [16] Klinikum der Universität München. 2012. Anlage zum Behandlungsvertrag für stationäre Behandlung. Entgelttarif für Krankenhäuser im Anwendungsbereich des KHEntgG und der BpflV und Unterrichtung des Patienten gemäß § 8 KHEntgG und § 14 BpflV, gültig ab 01.10.2012. Verfügbar: <http://www.klinikum.uni->

- [muenchen.de/download/de/Klinikaufenthalt/Preisliste\\_2012-1001.pdf](http://muenchen.de/download/de/Klinikaufenthalt/Preisliste_2012-1001.pdf) [Aufgerufen am 24.10.2012].
- [17] Lauer Fischer. 2012a. WEBAPO LAUER-Taxe. Preisabfrage Wasser für Injektionszwecke. Preis- und Produktstand: 15.06.2012. Verfügbar: <http://taxe.lauer-fischer.de/Taxe/PreiseBasis.aspx> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [18] Lauer Fischer. 2012b. WEBAPO LAUER-Taxe. Preisabfrage Natriumchlorid Trägerlösung Infusionslösung. Preis- und Produktstand: 15.06.2012. Verfügbar: <http://taxe.lauer-fischer.de/Taxe/PreiseBasis.aspx> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [19] Lauer Fischer. 2012c. WEBAPO LAUER-Taxe. Preisabfrage Infusionsbesteck Optiflo. Preis- und Produktstand: 15.06.2012. Verfügbar: <http://taxe.lauer-fischer.de/Taxe/PreiseBasis.aspx> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [20] Ljungman, P., Bregni, M., Brune, M., et al. 2010. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant.*, 45, 219-234.
- [21] Robert Koch-Institut. 2012. Datensätze zum Downloaden - ICD-10 C81 (Morbus Hodgkin). Verfügbar: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/Datenbankabfrage/c81\\_morbus\\_hodgkin.xls?\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/Datenbankabfrage/c81_morbus_hodgkin.xls?_blob=publicationFile) [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [22] SmPC/Fachinformation. 2012. CHMP Opinion 19 Juli, deutsche Übersetzung.
- [23] Statistisches Bundesamt Deutschland. 2012. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Körpermaße der Bevölkerung. Verfügbar: [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=3&p\\_aid=3233003&nummer=223&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=21819536](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=3233003&nummer=223&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=21819536) [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [24] Universitätsklinikum Münster. 2012. Webgrouper. Verfügbar: [http://drg.uni-muenster.de/index.php?option=com\\_webgrouper&view=webgrouper&Itemid=26](http://drg.uni-muenster.de/index.php?option=com_webgrouper&view=webgrouper&Itemid=26) [Aufgerufen am 20.06.2012].

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Fachinformation zu Brentuximabvedotin enthält besondere Anforderungen an die Diagnostik. So soll vor der Verabreichung jeder Dosis dieses Medikamentes ein komplettes Blutbild durchgeführt werden (SmPC/Fachinformation, 2012).

Die Fachinformation zu Brentuximabvedotin enthält besondere Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals. „Brentuximabvedotin sollte unter der Aufsicht eines in der Anwendung von Krebsmedikamenten erfahrenen Arztes erfolgen“ (SmPC/Fachinformation, 2012).

Die Fachinformation zu Brentuximabvedotin enthält keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur (SmPC/Fachinformation, 2012).

Die Behandlungsdauer für Patienten, bei denen eine Stabilisierung der Erkrankung oder sogar ein besseres Ansprechen erreicht wird, sollte mindestens 8 Zyklen und maximal 16 Zyklen umfassen (SmPC/Fachinformation, 2012).

Die Fachinformation zu Brentuximabvedotin enthält besondere Anforderungen an kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen.

„Die Patienten sollten genau auf neue oder sich verschlechternde neurologische und kognitive Anzeichen oder Symptome für Verhaltensveränderungen, die möglicherweise auf eine progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) hinweisen, überwacht werden. Der Arzt sollte insbesondere auf Symptome achten, die auf eine PML hinweisen, die der Patient möglicherweise nicht bemerkt (z. B. kognitive, neurologische oder psychiatrische Symptome)“ (SmPC/Fachinformation, 2012).

„Die Patienten sollten während der Behandlung sorgfältig darauf überwacht werden, ob sich eine mögliche schwere und opportunistische Infektion entwickelt“ (SmPC/Fachinformation, 2012).

„Die Patienten sollten während und nach der Infusion sorgfältig überwacht werden. Wenn eine anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Gabe von Brentuximabvedotin sofort und endgültig abgebrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden“ (SmPC/Fachinformation, 2012).

„Bei Patienten mit rasch proliferierenden Tumoren und hoher Tumorlast besteht das Risiko eines Tumorlyse-Syndroms. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht und entsprechend medizinisch behandelt werden“ (SmPC/Fachinformation, 2012).

„Die Patienten sollten engmaschig auf Fieber überwacht werden, und wenn sich eine febrile Neutropenie entwickelt, entsprechend medizinisch behandelt werden“ (SmPC/Fachinformation, 2012).

„In klinischen Studien wurden bei Patienten mit erhöhtem Body Mass Index (BMI) mit oder ohne Diabetes mellitus in der Anamnese über Fälle von Hyperglykämie berichtet. Allerdings

sollten bei jedem Patienten, bei dem ein hyperglykämisches Ereignis auftritt, die Glukosewerte im Serum eng überwacht werden.“

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

### **3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der vorliegende CHMP Assessment Report enthält keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind. Somit ergeben sich daraus keine Anforderungen für Brentuximabvedotin (European Medicines Agency und Committee for Medicinal Products for Human Use, 2012).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

### **3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd., 2012) beschrieben und im CHMP Assessment Report veröffentlicht werden (European Medicines Agency und Committee for Medicinal Products for Human Use, 2012), sind in Tabelle 3-37 dargestellt.

Tabelle 3-37: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Progressive multifokale Leukoenzephalopathie	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>FI, Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; FI, Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</p> <p>Die PML wurde bei Patienten beobachtet, die diese Behandlung nach mehreren Vorbehandlungen mit Chemotherapie erhielten. Die PML ist eine seltene, demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems, die durch eine Reaktivierung des JCV verursacht wird und häufig tödlich ausgeht.</p> <p>Die Patienten sollten engmaschig auf neue oder zunehmende neurologische Zeichen oder Symptome oder Verhaltensauffälligkeiten überwacht werden, die auf eine PML deuten. Die Gabe von Brentuximabvedotin sollte beim Verdacht auf eine PML ausgesetzt werden. Zur Untersuchung auf PML werden eine neurologische Untersuchung, eine MRT-Untersuchung des Gehirns mit Gadolinium-Kontrastmittel und eine Liquor-Analyse auf JCV-DNA mit der Polymerase-Kettenreaktion oder eine Hirnbiopsie zum Nachweis von JCV empfohlen. Eine negative JCV PCR schließt eine PML nicht aus. Eventuell werden weitere Kontrollen und Untersuchungen benötigt, wenn keine andere Diagnose gestellt werden kann. Brentuximabvedotin sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn sich die Diagnose PML bestätigt.</p> <p>Der Arzt sollte besonders auf Symptome achten, die auf eine PML hinweisen, die der Patient möglicherweise nicht bemerkt (z. B. kognitive, neurologische oder psychische Symptome).</p>
Lungentoxizität in Verbindung mit der gleichzeitigen Gabe von Bleomycin und Brentuximabvedotin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanz</li> <li>• Beendigung der gemeinsamen Gabe innerhalb und außerhalb des klinischen Prüfprogramms</li> </ul>	<p>Abschnitt 4.3 der FI, Gegenanzeigen</p> <p>Die gleichzeitige Gabe von Bleomycin und Brentuximabvedotin ist aufgrund der damit verbundenen Lungentoxizität, die in der Phase-I-Studie festgestellt wurde, kontraindiziert. Die Behandlung der Kohorte mit der Kombination aus Brentuximabvedotin + ABVD der Studie wurde abgebrochen. Es ist keine weitere Gabe dieser Kombination geplant.</p>
Periphere Neuropathie (sensibel und motorisch)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanz</li> <li>• Laufende Studie SGN35-0003</li> <li>• Laufende Studie SGN35-0004</li> <li>• Laufende Studie SGN35-0005</li> </ul>	<p>Abschnitt 4.2 der FI, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung; Abschnitt 4.4 der FI, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; Abschnitt 4.8 der FI, Nebenwirkungen</p> <p>Die Behandlung mit Brentuximabvedotin kann eine periphere Neuropathie hervorrufen, die hauptsächlich sensibler Art ist. Es wurden jedoch auch Fälle von peripherer motorischer Neuropathie angegeben. Eine durch Brentuximabvedotin induzierte periphere</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geplante Studie SGN35-014</li> <li>• Geplante Studie zum kutanen T-Zell-Lymphom (C25001)</li> <li>• Sicherheitsstudie nach Markteinführung (MA25101)</li> </ul>	<p>Neuropathie ist im Allgemeinen eine Auswirkung der kumulativen Exposition gegenüber diesem Arzneimittel und meistens reversibel. In klinischen Studien waren die Symptome bei den meisten Patienten rückläufig oder klangen vollständig ab. Die Neuropathie wurde offenbar durch eine verzögerte Gabe und die anschließende Reduktion oder das vorübergehende Absetzen von Brentuximabvedotin gelindert.</p> <p>Patienten sollten auf Neuropathie-Symptome wie Hypästhesie, Hyperästhesie, Parästhesie, Unwohlsein, ein brennendes Gefühl, neuropathische Schmerzen oder Schwäche überwacht werden. Bei Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie auftritt oder sich verschlimmert, muss Brentuximabvedotin möglicherweise verzögert gegeben und in der Dosis reduziert oder vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der FI).</p>
Neutropenie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanz</li> <li>• Sicherheitsstudie nach Markteinführung (MA25101)</li> </ul>	<p>Abschnitt 4.2 der FI, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung; Abschnitt 4.4 der FI, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; Abschnitt 4.8 der FI, Nebenwirkungen</p> <p>Unter Brentuximabvedotin kann eine längere (<math>\geq 1</math> Woche) Neutropenie 3. oder 4. Grades auftreten. Vor jeder Gabe sollte bei den Patienten ein großes Blutbild bestimmt werden. Hinweise zum Auftreten einer Neutropenie 3. oder 4. Grades stehen in Abschnitt 4.2 der FI.</p>
Thrombozytopenie	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Fachinformation (FI), Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; FI, Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</p> <p>Unter Brentuximabvedotin kann eine Thrombozytopenie 3. oder 4. Grades auftreten. Vor jeder Gabe sollte bei den Patienten ein großes Blutbild bestimmt werden.</p>
Anämie	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Abschnitt 4.8 der FI, Nebenwirkungen</p> <p>Unter Brentuximabvedotin kann eine Anämie 3. oder 4. Grades auftreten. Vor jeder Gabe sollte bei den Patienten ein großes Blutbild bestimmt werden.</p>
Infektion, einschließlich Bakteriämie/ Sepsis/septischer Schock	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanz</li> <li>• Sicherheitsstudie nach Markteinführung (MA25101)</li> </ul>	<p>FI, Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; FI, Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</p> <p>Bei Patienten, die mit Brentuximabvedotin behandelt wurden, wurden schwere Infektionen wie Pneumonien, Staphylokokken-Bakteriämie und Herpes zoster angegeben. Patienten sollten während der Behandlung sorgfältig auf eine mögliche schwere Infektion überwacht werden.</p>
Opportunistische Infektion	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanz</li> <li>• Sicherheitsstudie nach</li> </ul>	<p>FI, Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; FI, Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
	Markteinführung (MA25101)	Bei Patienten, die mit Brentuximabvedotin behandelt wurden, wurden schwere opportunistische Infektionen wie Pneumonien durch <i>Pneumocystis jiroveci</i> und orale Candidosen angegeben. Patienten sollten während der Behandlung mit Brentuximabvedotin sorgfältig auf eine mögliche schwere opportunistische Infektion überwacht werden.
Infusionsbedingte Reaktionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanz</li> <li>• Geplante Studie SGN35-014</li> <li>• Geplante Studie zum kutanen T-Zell-Lymphom (C25001)</li> <li>• Sicherheitsstudie nach Markteinführung (MA25101)</li> </ul>	<p>FI, Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; FI, Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</p> <p>Es wurden sofortige und verzögerte IRR sowie anaphylaktische Reaktionen angegeben. Patienten sollten während und nach der Infusion sorgfältig überwacht werden. Wenn es zu einer anaphylaktischen Reaktion kommt, muss die Gabe von Brentuximabvedotin sofort gestoppt und das Arzneimittel dauerhaft abgesetzt werden. Es muss eine geeignete medikamentöse Therapie verabreicht werden.</p> <p>Wenn es zu einer IRR kommt, sollte die Infusion gestoppt und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Nach Abklingen der Symptome kann die Infusion eventuell mit geringerer Geschwindigkeit fortgesetzt werden. Patienten, bei denen es früher bereits zu einer IRR gekommen ist, sollten vor weiteren Infusionen prämediziert werden. Die Prämedikation kann aus Paracetamol, einem Antihistaminikum und einem Corticosteroid bestehen. Infusionsbedingte Reaktionen kommen bei Patienten mit Antikörpern gegen Brentuximabvedotin häufiger vor.</p> <p>Zu den Symptomen einer Anaphylaxie zählen u. a. Urtikaria, Angioödem, Hypotonie und Bronchospasmus. Bei der routinemäßigen Pharmakovigilanz werden keine IRRs überwacht.</p> <p>Der Sponsor verpflichtet sich, Überempfindlichkeitsreaktionen (IRR oder allergische Reaktionen) zu überwachen.</p> <p>Zudem erfolgt die Überwachung von ATAs, einschließlich der Bestimmung des ATA-Isotyps (anhand des neu entwickelten Assays), im Rahmen von klinischen Studien und bei Patienten, die in Studien eingeschlossen wurden, die vom Unternehmen finanziert werden, und bei denen es zu einer Überempfindlichkeitsreaktion kommt (IRR oder allergische Reaktion) und die positiv auf ATAs getestet wurden. Gegebenenfalls wird der RMP bezüglich des Auftretens und der Auswirkung von ATAs aktualisiert.</p>
Hyperglykämie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanz</li> <li>• Sicherheitsstudie nach Markteinführung</li> </ul>	<p>FI, Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; FI, Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</p> <p>Bei Patienten mit einem erhöhten BMI und mit oder ohne</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
	(MA25101)	bekannten Diabetes mellitus wurden bei klinischen Studien Hyperglykämien festgestellt. Bei jedem Patienten, bei dem es zu einer Hyperglykämie kommt, sollte der Blutzuckerspiegel im Serum engmaschig überwacht werden. Gegebenenfalls muss eine Diabetes-Behandlung erfolgen.
Stevens-Johnson-Syndrom	Routinemäßige Pharmakovigilanz	FI, Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; FI, Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen Unter Brentuximabvedotin wurden Stevens-Johnson-Syndrome angegeben. Wenn es zu einem Stevens-Johnson-Syndrom kommt, muss die Behandlung mit Brentuximabvedotin abgebrochen und eine geeignete medikamentöse Therapie verabreicht werden.
Tumorlyse-Syndrom	Routinemäßige Pharmakovigilanz	FI, Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; FI, Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen Unter Brentuximabvedotin wurden Tumorlyse-Syndrome angegeben. Bei Patienten mit einem schnell proliferierendem Tumor und hoher Tumorlast besteht die Gefahr eines TLS. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht und nach gängiger medizinischer Praxis behandelt werden. Zur Behandlung des TLS zählen u. a. aggressive Flüssigkeitszufuhr, Überwachung der Nierenfunktion, Ausgleich von Elektrolytabweichungen, eine antihyperurikämische Therapie sowie eine Supportivtherapie.
Antikörper gegen die Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanz</li> <li>• Geplante Studie SGN35-014</li> <li>• Geplante Studie zum kutanen T-Zell-Lymphom (C25001)</li> </ul>	FI, Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; FI, Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen Es wurden sofortige und verzögerte infusionsbedingte Reaktionen sowie anaphylaktische Reaktionen angegeben. Patienten sollten während und nach der Infusion sorgfältig überwacht werden. Wenn es zu einer anaphylaktischen Reaktion kommt, muss die Gabe von Brentuximabvedotin sofort gestoppt und das Arzneimittel dauerhaft abgesetzt werden. Es muss eine geeignete medikamentöse Therapie verabreicht werden. Zu den Symptomen einer Anaphylaxie zählen u. a. Urtikaria, Angioödem, Hypotonie und Bronchospasmus. Wenn es zu einer IRR kommt, sollte die Infusion gestoppt und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Nach Abklingen der Symptome kann die Infusion eventuell mit geringerer Geschwindigkeit fortgesetzt werden. Patienten, bei denen es früher bereits zu einer IRR gekommen ist, sollten vor weiteren Infusionen prämediziert werden. Die Prämedikation kann aus Paracetamol, einem Antihistaminikum und einem Corticosteroid bestehen. Infusionsbedingte Reaktionen kommen bei Patienten mit Antikörpern gegen

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
		<p>Brentuximabvedotin häufiger vor.</p> <p>Patienten mit rezidiviertem oder therapieresistentem HL und sALCL wurden in zwei Phase-II-Studien alle 3 Wochen mit Hilfe eines Elektrochemilumineszenz-Immunoassays auf Antikörper gegen Brentuximabvedotin getestet. Etwa 35 % der Studienteilnehmer entwickelten Antikörper gegen Brentuximabvedotin. Von diesen Patienten wurden die meisten vor der 2. Gabe positiv, 7 % waren durchgehend ATA-positiv und 62 % der ATA-positiven Patienten hatten neutralisierende Antikörper. Bei einem Prozent (1 %) der Patienten traten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit IRR auf, die zum Therapieabbruch führten.</p> <p>Die Präsenz von Antikörpern gegen Brentuximabvedotin korrelierte nicht mit einer klinisch bedeutsamen Senkung des Serumspiegels von Brentuximabvedotin und führte nicht zu einer Abnahme der Wirksamkeit von Brentuximabvedotin. Die Präsenz von Antikörpern gegen Brentuximabvedotin ermöglicht nicht unbedingt eine Prognose von IRRs. Allerdings traten bei Patienten mit durchgehend positiven ATA häufiger IRRs auf (30 %) als bei Patienten mit vorübergehend positiven ATA (12 %) oder keinen positiven ATA (7 %).</p> <p>Bei der routinemäßigen Pharmakovigilanz werden ATAs überwacht.</p> <p>Der Sponsor verpflichtet sich, Überempfindlichkeitsreaktionen (IRR oder allergische Reaktionen) zu überwachen.</p> <p>Zudem erfolgt die Überwachung von ATAs, einschließlich der Bestimmung des ATA-Isotyps (anhand des neu entwickelten Assays), im Rahmen von klinischen Studien und bei Patienten, die in Studien eingeschlossen wurden, die vom Unternehmen finanziert werden, und bei denen es zu einer Überempfindlichkeitsreaktion kommt (IRR oder allergische Reaktion) und die positiv auf ATAs getestet wurden. Gegebenenfalls wird der RMP bezüglich des Auftretens und der Auswirkung von ATAs aktualisiert.</p>
<b>Mögliche bedeutende Risiken:</b>		
Reproduktions-toxizität	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Abschnitt 4.6 der FI, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit; Abschnitt 5.3 der FI, Präklinische Daten zur Sicherheit</p> <p>Brentuximabvedotin sollte in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, sofern der Nutzen für die Mutter nicht größer ist als das mögliche Risiko für den Fötus. Wenn eine schwangere Frau behandelt werden muss, muss sie deutlich auf die möglichen Risiken für den Fötus hingewiesen werden.</p> <p>Es liegen keine Daten für die Anwendung von Brentuximabvedotin bei schwangeren Frauen vor, und es</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
		<p>wurden keine Studien über die Auswirkung von Brentuximabvedotin auf die menschliche weibliche Fertilität durchgeführt. In Tierstudien wurde eine Reproduktionstoxizität festgestellt. Brentuximabvedotin verursachte bei trächtigen weiblichen Ratten eine embryofetale Letalität.</p> <p>Es liegen keine Daten darüber vor, ob Brentuximabvedotin oder seine Stoffwechselprodukte in die menschliche Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder ist nicht auszuschließen. Wenn eine stillende Mutter behandelt werden muss, muss entschieden werden, ob sie nicht weiter stillt oder die Behandlung mit Brentuximabvedotin abbricht bzw. nicht beginnt. Hierbei ist ein mögliches Risiko für das Kind beim Stillen gegen den therapeutischen Nutzen für die Mutter abzuwägen.</p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Brentuximabvedotin und bis zu 30 Tage nach der letzten Behandlungsdosis zwei wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden.</p> <p>Die Auswirkung von Brentuximabvedotin auf die menschliche männliche Fertilität wurde nicht untersucht. Allerdings deuten Toxizitätsstudien bei Ratten mit wiederholten Behandlungsdosen auf eine mögliche Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit und Fertilität durch Brentuximabvedotin. In nicht-klinischen Studien hat Brentuximabvedotin zu einer Hodentoxizität geführt. Es kann die männliche Fertilität verändern. Eine Hodenatrophie und -degeneration war nach einer 16-wöchigen behandlungsfreien Zeit partiell reversibel. MMAE hat aneugene Eigenschaften. Daher wird Männern, die mit Brentuximabvedotin behandelt werden, empfohlen, vor der Behandlung Spermienproben einfrieren und lagern zu lassen und während sowie bis zu 6 Monate nach der letzten Behandlungsdosis keine Kinder zu zeugen.</p>
Thymusabbau (Kinder)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanz</li> <li>• Studie bei Javaneraffen (2-3 Jahre alt)</li> <li>• Geplante Studie C25002</li> <li>• Geplante Studie C25004</li> </ul>	<p>Abschnitt 4.2 der FI, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung</p> <p>Abschnitt 5.3 der FI, Präklinische Daten zur Sicherheit</p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 18 Jahren wurde nicht untersucht. Hierzu liegen keine Daten vor. In nicht-klinischen Studien wurden eine lymphoide Depletion und ein geringeres Thymusgewicht festgestellt. Dies ist vereinbar mit einer pharmakologischen Störung der Mikrotubuli durch MMAE, das von Brentuximabvedotin stammt.</p>
Febrile Neutropenie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanz</li> <li>• Sicherheitsstudie nach</li> </ul>	<p>Abschnitt 4.2 der FI, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung; Abschnitt 4.4 der FI, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; Abschnitt 4.8 der FI, Nebenwirkungen</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
	Markteinführung (MA25101)	Während der Behandlung mit Brentuximabvedotin wurde über febrile Neutropenie (Fieber unklaren Ursprungs ohne klinisch oder mikrobiologisch nachgewiesene Infektion mit einer absoluten Neutrophilenzahl von $< 1,0 \times 10^9/l$ , Fieber $\geq 38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ) berichtet. Vor jeder Gabe sollte ein großes Blutbild bestimmt werden. Patienten sollten engmaschig auf Fieber überwacht und nach gängiger medizinischer Praxis behandelt werden, wenn es zu einer febrilen Neutropenie kommt.
Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die die CYP3A4-Aktivität verändern	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Abschnitt 4.5 der FI, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen der Wechselwirkung; Abschnitt 5.2 der FI, Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p>Die gleichzeitige Gabe von Brentuximabvedotin und starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren kann die Inzidenz von Neutropenien erhöhen. Hinweise zum Auftreten einer Neutropenie stehen in Abschnitt 4.2 der FI, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung (Abschnitt 4.5 der FI, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen der Wechselwirkung).</p> <p>Es ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Gabe von Brentuximabvedotin und CYP3A4-Induktoren Auswirkungen auf die Sicherheit oder Wirksamkeit hat (Abschnitt 4.5 der FI, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen der Wechselwirkung).</p> <p>Die Konzentration von MMAE-Metaboliten wurde im menschlichen Plasma nicht bestimmt. Mindestens ein Metabolit von MMAE hat sich in vivo als aktiv erwiesen.</p>
<b>Wichtige fehlende Informationen</b>		
Sicherheit bei Kindern	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanz</li> <li>• Das pädiatrische Prüfkonzept sieht folgende geplante Studien vor:</li> <li>• Studie bei Javaneraffen (2-3 Jahre alt)</li> <li>• Studie C25002: Phase I bei pädiatrischen Patienten (5 bis <math>&lt; 18</math> Jahre)</li> <li>• Studie C25004: Phase I bei pädiatrischen Patienten (5 bis <math>&lt; 18</math> Jahre)</li> </ul>	<p>Abschnitt 4.2 der FI, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung; Abschnitt 5.2 der FI, Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 18 Jahren wurde formell nicht untersucht. Hierzu liegen keine Daten vor. An klinischen Studien mit Brentuximabvedotin haben nicht genügend Patienten unter 18 Jahren teilgenommen, um zu bestimmen, ob das PK-Profil sich von dem erwachsener Patienten unterscheidet.</p>
Sicherheit bei älteren Patienten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Routinemäßige Pharmakovigilanz</li> </ul>	Abschnitt 4.2 der FI, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung; Abschnitt 5.2 der FI, Pharmakokinetische Eigenschaften

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sicherheitsstudie nach Markteinführung (MA25101)</li> </ul>	<p>Die Sicherheit und Wirksamkeit bei älteren Patienten im Alter von mindestens 65 Jahren wurde nicht untersucht. Hierzu liegen keine Daten vor. An klinischen Studien mit Brentuximabvedotin haben nicht genügend Patienten im Alter von mindestens 65 Jahren teilgenommen, um zu bestimmen, ob sie anders reagieren als jüngere Patienten.</p>
Sicherheit bei Patienten mit Nieren-, Leber- oder Herzinsuffizienz	<ul style="list-style-type: none"> <li>Routinemäßige Pharmakovigilanz</li> <li>Seattle Genetics führt eine weitere Studie bei Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz durch (SGN35-008 [Teil B])</li> </ul>	<p>Abschnitt 4.2 der FI, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung; Abschnitt 4.4 der FI, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; Abschnitt 5.1 der FI, Pharmakodynamische Eigenschaften, Abschnitt 5.2 der FI, Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p>Patienten mit Nieren- oder Leberinsuffizienz sollten sorgfältig überwacht werden.</p> <p>Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Patienten mit Nieren- und Leberinsuffizienz vor. Die PK der Population hat gezeigt, dass die MMAE-Clearance durch eine mittelstarke bis schwere Niereninsuffizienz und durch niedrige Albumin-Konzentrationen beeinflusst werden kann.</p> <p>Die Nieren sind ein Eliminationsweg des unverändert aktiven Metaboliten MMAE. Bisher liegen noch keine Daten aus Studien bei Patienten mit Niereninsuffizienz vor. Die PK der Population hat gezeigt, dass die MMAE-Clearance durch eine mittelstarke bis schwere Niereninsuffizienz und durch niedrige Albumin-Konzentrationen beeinflusst werden kann.</p> <p>Die Leber ist ein Haupteliminationsweg des unverändert aktiven Metaboliten MMAE. Bisher liegen noch keine Daten über die Auswirkung einer Leberinsuffizienz auf die Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von Brentuximabvedotin vor.</p> <p>Ergebnisse einer Phase-I-Studie zur Untersuchung der Auswirkung von Brentuximabvedotin auf die Repolarisierung der Herzventrikel zeigen, dass es durch Brentuximabvedotin, das Patienten mit CD30-exprimierenden Malignomen in einer Dosierung von 1,8 mg/kg verabreicht wurde, zu keiner klinisch relevanten QT-Verlängerung kommt.</p>
Langzeitsicherheit	<ul style="list-style-type: none"> <li>Routinemäßige Pharmakovigilanz</li> <li>Sicherheitsstudie nach Markteinführung (MA25101)</li> </ul>	<p>Wenn weitere Daten über die Langzeitsicherheit der Anwendung von Brentuximabvedotin verfügbar sind, werden Vorschläge zur Aufnahme von zusätzlichem Text in die entsprechenden Abschnitte der FI unterbreitet.</p>

ABVD: Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbacin, ATA: Antitherapeutic Antibodies (anti-therapeutische Antikörper), DNA: Desoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure), FI: Fachinformation, HL: Hodgkin-Lymphom, IRR: Infusion-Related Reaction (Infusionsbedingte Sofort- und Spät-Reaktionen), JCV: John Cunningham Virus, MMAE: Monomethyl-Auristatin E, MRT: Magnetresonanztomographie, PCR: Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion), P-gp: P-Glykoprotein, PK: Pharmakokinetik, PML:

Progressive Multifokale Leukoenzephalopathie, RMP: Risk Management Plan, sALCL: systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma (Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom), TLS: Tumorlysesyndrom

Quelle: (European Medicines Agency und Committee for Medicinal Products for Human Use, 2012; Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd., 2012)

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

### **3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Fachinformation zu Brentuximabvedotin enthält keine weiteren Anforderungen hinsichtlich der Dauer eines Therapieversuchs (SmPC/Fachinformation, 2012).

Die Fachinformation zu Brentuximabvedotin enthält weitere Anforderungen hinsichtlich des Absetzens der Therapie: „Die Behandlung sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4)“ (SmPC/Fachinformation, 2012).

Weitere relevante Angaben der Fachinformation sind im Folgenden wörtlich zitiert:

#### **Dosierung**

Die empfohlene Dosierung beträgt 1,8 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird.

Wenn das Gewicht des Patienten mehr als 100 kg beträgt, sollte für die Dosisberechnung der Wert von 100 kg verwendet werden.

Vor der Verabreichung jeder Dosis dieses Medikamentes sollte ein komplettes Blutbild durchgeführt werden.

Die Patienten sollten während und nach der Infusion überwacht werden.

Die Behandlung sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden.

Patienten, bei denen eine Stabilisierung oder Besserung der Erkrankung erreicht wird, sollten mindestens 8 Zyklen und bis zu maximal 16 Zyklen (ca. 1 Jahr) erhalten.

**Anpassung der Dosierung****Neutropenie**

Wenn sich während der Behandlung eine Neutropenie entwickelt, sollte die Gabe der nächsten Dosis verzögert werden. Siehe Tabelle 3-38 unten für entsprechende Dosierungsempfehlungen.

Tabelle 3-38: Dosierungsempfehlungen bei Neutropenie

<b>Schweregrad der Neutropenie (Anzeichen und Symptome [verkürzte Beschreibung nach CTCAE<sup>a</sup>])</b>	<b>Änderung des Dosierungsschemas</b>
Grad 1 (<LLN - 1500/mm <sup>3</sup> <LLN - 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l) oder Grad 2 (<1500 - 1000/mm <sup>3</sup> <1,5 - 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l)	Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten
Grad 3 (<1.000 - 500/mm <sup>3</sup> <1,0 - 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l) oder Grad 4 (<500/mm <sup>3</sup> <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l)	Die Verabreichung der Dosis verzögern, bis die Toxizität wieder auf ≤ Grad 2 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist, danach die Behandlung in unveränderter Dosierung und unveränderten Behandlungsintervallen fortführen <sup>b</sup> . Bei Patienten, die eine Neutropenie Grad 3 oder Grad 4 entwickeln, kann in den folgenden Zyklen eine Unterstützung mit Wachstumsfaktor (G-CSF oder GM-CSF) in Betracht gezogen werden.

- a. Die Einteilung basiert auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V3.0 des National Cancer Institute (NCI), siehe Neutrophile/Granulozyten; LLN = unterer Grenzwert des Normbereichs.
- b. Bei Patienten, die eine Lymphopenie Grad 3 oder Grad 4 entwickeln, kann die Behandlung ohne Unterbrechung fortgesetzt werden.

G-CSF: Granulocyte-Colony Stimulating Factor (Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor); GMCSF: Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor (Granulozyten Makrophagen-Kolonie stimulierender Faktor)

**Periphere Neuropathie**

Die folgende Tabelle 3-39 enthält Dosierungsempfehlungen für den Fall, dass sich während der Behandlung eine periphere sensorische oder motorische Neuropathie entwickelt oder verschlechtert.

Tabelle 3-39: Dosierungsempfehlungen für den Fall, dass sich eine periphere sensorische oder motorische Neuropathie entwickelt oder verschlechtert

<b>Schweregrad der peripheren sensorischen oder motorischen Neuropathie (Anzeichen und Symptome [verkürzte Beschreibung nach CTCAE<sup>a</sup>])</b>	<b>Änderung der Dosis und des Zeitplans</b>
Grad 1 (Parästhesie und/oder verminderte Reflexe, ohne Funktionsverlust)	Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten
Grad 2 (Beeinträchtigung der Funktion, jedoch keine Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten) oder Grad 3 (Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten)	Die Verabreichung der Dosis verzögern, bis die Toxizität wieder auf $\leq$ Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist, danach die Behandlung mit einer reduzierten Dosierung von 1,2 mg/kg alle 3 Wochen fortsetzen
Grad 4 (sensorische Neuropathie, die stark behindernd ist, oder motorische Neuropathie, die lebensbedrohlich ist oder zu einer Lähmung führt)	Behandlung abbrechen

Die Einteilung basiert auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V3.0 des National Cancer Institute (NCI), siehe Neuropathie: motorisch; Neuropathie: sensorische; und neuropathische Schmerzen.

**Eingeschränkte Nierenfunktion**

Es wurden keine formellen Studien an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Es liegen noch keine Daten aus Studien für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten sorgfältig überwacht werden.

**Eingeschränkte Leberfunktion**

Es wurden keine formellen Studien an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. Es liegen noch keine Daten aus Studien für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten sorgfältig überwacht werden.

**Ältere Patienten**

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei älteren Patienten im Alter von 65 und älter ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

**Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern (unter 18 Jahren) ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. In präklinischen Studien wurde eine Verkleinerung des Thymus beobachtet.

**Art der Anwendung**

Die empfohlene Dosis ADCETRIS wird über 30 Minuten infundiert. Für Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung.

Brentuximabvedotin darf nicht als intravenöse Stoßtherapie oder als Bolus verabreicht werden. Brentuximabvedotin muss durch eine dafür reservierte intravenöse Leitung verabreicht werden und darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

**Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Die kombinierte Anwendung von Bleomycin und Brentuximabvedotin verursacht pulmonale Toxizität.

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*****Progressive multifokale Leukenzephalopathie***

Bei mit Brentuximabvedotin behandelten Patienten kann eine Reaktivierung des John Cunningham Virus (JCV) auftreten, die zu einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) und zum Tod führen kann. PML wurde bei Patienten berichtet, die diese Behandlung erhielten, nachdem sie zuvor mehrere andere Chemotherapien erhalten hatten. PML ist eine seltene demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems, die durch die Reaktivierung von latenter JCV verursacht wird und oft tödlich verläuft.

Die Patienten sollten genau auf neue oder sich verschlechternde neurologische und kognitive Anzeichen oder Symptome für Verhaltensveränderungen, die möglicherweise auf eine PML hinweisen, überwacht werden. Die Verabreichung von Brentuximabvedotin sollte bei jedem Verdacht auf PML unterbrochen werden. Möglichkeiten zur Abklärung des PML-Verdachts schliessen neurologische Untersuchung, Gadolinium-Kontrast-Magnetresonanztomographie des Gehirns und Liquor-PCR-Untersuchung auf JCV-DNA oder Gehirn-Biopsie mit Nachweis von JCV ein. Eine negative JCV-PCR schließt PML nicht aus. Zusätzliche Nachuntersuchungen können gerechtfertigt sein, wenn keine alternative Diagnose gestellt werden kann. Die Verabreichung der Brentuximabvedotin Dosen muss dauerhaft eingestellt werden, wenn die Diagnose PML bestätigt wird.

Der Arzt sollte insbesondere auf Symptome achten, die auf eine PML hinweisen, und die der Patient möglicherweise nicht bemerkt (z. B. kognitive, neurologische oder psychiatrische Symptome).

***Schwere Infektionen und opportunistische Infektionen***

Bei Patienten, die mit Brentuximabvedotin behandelt wurden, wurden schwere Infektionen wie Lungenentzündung, Staphylokokken-Bakteriämie, und Herpes zoster, sowie opportunistische Infektionen wie Pneumocystis-jiroverci Pneumonie und orale Candidiasis berichtet. Die Patienten sollten während der Behandlung sorgfältig darauf überwacht werden, ob sich eine mögliche schwere und opportunistische Infektion entwickelt.

### ***Infusionsbedingte Reaktionen***

Es wurden Fälle von infusionsbedingten Sofort- und Spät-Reaktionen (Infusion-Related Reaction, IRR) sowie Anaphylaxie berichtet.

Die Patienten sollten während und nach der Infusion sorgfältig überwacht werden. Wenn eine anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Gabe von Brentuximabvedotin sofort und endgültig abgebrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Wenn eine infusionsbedingte Reaktion auftritt, muss die Infusion unterbrochen werden und geeignete medizinische Maßnahmen eingeleitet werden. Die Infusion kann nach Abklingen der Symptome wieder mit einer langsameren Geschwindigkeit begonnen werden. Patienten, bei denen bereits eine infusionsbedingte Reaktion aufgetreten war, sollten für die nachfolgenden Infusionen entsprechend prämediziert werden. Die Prämedikation kann Paracetamol, ein Antihistaminikum und ein Kortikosteroid enthalten.

Bei Patienten mit Antikörper gegen Brentuximabvedotin treten infusionsbedingte Reaktionen häufiger und in schwerer Ausprägung auf.

### ***Tumorlysesyndrom***

Unter Behandlung mit Brentuximabvedotin wurden Fälle von Tumorlyse-Syndrom (TLS) berichtet. Bei Patienten mit rasch proliferierenden Tumoren und hoher Tumormasse besteht das Risiko eines Tumorlyse-Syndroms. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht und entsprechend medizinisch behandelt werden. Die Behandlung von TLS kann eine forcierte Hydrierung, Überwachung der Nierenfunktion, Korrektur von Elektrolytstörungen, anti-hyperurikämische Therapie und eine unterstützende Behandlung umfassen.

### ***Periphere Neuropathie***

Eine Behandlung mit Brentuximabvedotin kann eine vorwiegend sensorische periphere Neuropathie verursachen. Fälle von motorischer peripherer Neuropathie wurden ebenfalls berichtet. Eine durch Brentuximabvedotin ausgelöste periphere Neuropathie ist typischerweise eine Folge kumulativer Exposition zu diesem Arzneimittel und ist in den meisten Fällen reversibel. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung waren bei einer Mehrzahl (62%) der Patienten der Phase 2 Studien die Symptome der peripheren Neuropathie verschwunden oder hatten sich gebessert. Bei Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie aufgetreten war, kam es bei 9% zu einem Abbruch der Behandlung mit Brentuximabvedotin, bei 8% zu einer Dosisreduktion und bei 13% der Patienten wurde die Dosierung verzögert. Die Patienten sollten auf Anzeichen einer Neuropathie, wie Hypästhesie, Hyperästhesie, Parästhesie, Unwohlsein, ein brennendes Gefühl, neuropathische Schmerzen oder Schwäche überwacht werden. Bei Patienten mit neu auftretender oder sich verschlechternder peripherer Neuropathie kann eine Aufschub der Verabreichung und eine Dosisreduktion von Brentuximabvedotin oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.2).

***Hämatologische Toxizität***

Unter Brentuximabvedotin können Grad 3- oder Grad 4-Anämie, Thrombozytopenie, und anhaltende ( $\geq 1$  Woche) Grad 3- oder Grad 4-Neutropenie auftreten. Vor der Verabreichung jeder Dosis sollte ein komplettes Blutbild erstellt werden. Wenn sich eine Grad 3- oder Grad 4-Neutropenie entwickelt, siehe Abschnitt 4.2.

***Febrile Neutropenie***

Unter Behandlung mit Brentuximabvedotin wurden Fälle von febriler Neutropenie (Fieber unbekannter Ursache, ohne klinisch oder mikrobiologisch dokumentierte Infektion mit  $< 1,0 \times 10^9/l$  neutrophile Granulozyten, Fieber  $\geq 38,5^\circ\text{C}$ ; Ref. CTCAE v3) berichtet. Vor der Verabreichung jeder Dosis sollte ein komplettes Blutbild erstellt werden. Die Patienten sollten engmaschig auf Fieber überwacht werden, und wenn sich eine febrile Neutropenie entwickelt, entsprechend dem besten medizinischen Verfahren behandelt werden.

***Stevens-Johnson-Syndrom***

Unter Behandlung mit Brentuximabvedotin wurden Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom berichtet. Wenn ein Stevens-Johnson-Syndrom auftritt, muss die Behandlung mit Brentuximabvedotin abgebrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.

***Hyperglykämie***

In klinischen Studien wurden bei Patienten mit erhöhtem BMI mit oder ohne Diabetes mellitus in der Anamnese über Fälle von Hyperglykämie berichtet. Allerdings sollten bei jedem Patienten, bei dem ein hyperglykämisches Ereignis auftritt, die Glukosewerte im Serum eng überwacht werden. Bei Bedarf sollte eine antidiabetische Behandlung verabreicht werden.

***Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion***

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion vor. Eine Analyse der Populations-Pharmakokinetik ergab, dass die MMAE-Clearance möglicherweise bei mittelschweren und schweren Nierenfunktionsstörungen und durch niedrige Serum-Albumin-Konzentrationen beeinträchtigt werden könnte.

***Natriumgehalt der sonstigen Bestandteile***

Eine Dosis enthält maximal 2,1 mmol (47 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen*****Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über den CYP3A4-Stoffwechselweg (CYP3A4-Inhibitoren/Induktoren) metabolisiert werden***

Die gleichzeitige Gabe von Brentuximabvedotin mit Ketoconazol, einem starken CYP3A4- und P-Glykoprotein (P-gp)-Inhibitor, erhöhte die Exposition von dem Antimikrotubuli-Wirkstoff MMAE um rund 73 %, und beeinflusste die Plasma-Exposition von

Brentuximabvedotin nicht. Daher kann die gleichzeitige Gabe von Brentuximabvedotin zusammen mit starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren dazu führen, dass die Häufigkeit von Neutropenie zunimmt. Wenn sich eine Neutropenie entwickelt, siehe Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für Neutropenie.

Die gleichzeitige Gabe von Brentuximabvedotin mit Rifampicin, einem starken CYP3A4-Induktor, änderte nichts an der Plasma-Exposition von Brentuximabvedotin, reduzierte jedoch Exposition von MMAE um ca. 31%.

Die gleichzeitige Gabe von Midazolam, einem CYP3A4-Substrat, zusammen mit Brentuximabvedotin beeinflusste den Metabolismus von Midazolam nicht. Daher ist nicht zu erwarten, dass Brentuximabvedotin die Exposition von Arzneimitteln, die über CYP3A4-Enzyme metabolisiert werden, beeinflusst.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### ***Frauen in gebärfähigem Alter***

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und bis zu 30 Tage nach der Behandlung mit Brentuximabvedotin zwei zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

#### ***Schwangerschaft***

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Brentuximabvedotin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt.

Brentuximabvedotin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der potentielle Nutzen für die Mutter ist deutlich größer als das mögliche Risiko für den Fötus. Wenn eine schwangere Frau behandelt werden muss, muss sie deutlich über das potenzielle Risiko für den Fötus hingewiesen werden.

Der Abschnitt Fertilität weiter unten enthält Hinweise zur Beratung von Frauen, deren männliche Partner mit Brentuximabvedotin behandelt werden.

#### ***Stillzeit***

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Brentuximabvedotin oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es sollte eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung verzichtet werden soll / die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl das potentielle Risiko des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

#### ***Fertilität***

In präklinischen Studien verursachte die Behandlung mit Brentuximabvedotin Hodentoxizität, und kann möglicherweise die männliche Fertilität verändern. Es hat sich gezeigt, dass MMAE

aneugenische Eigenschaften besitzt (siehe Abschnitt 5.3). Männern, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, wird empfohlen, vor der Behandlung Sperma-Proben einfrieren zu lassen. Männern, die mit diesem Medikament behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monaten nach der letzten Dosis kein Kind zu zeugen.

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Brentuximabvedotin kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

### **Nebenwirkungen**

#### ***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Brentuximabvedotin wurde als Monotherapie bei 160 Patienten in zwei zulassungsrelevanten Phase-2-Studien (SG035-0003 und SG035-0004) untersucht.

Schwere Infektionen und opportunistische Infektionen wurden bei Patienten berichtet, die mit diesem Medikament behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4). In der Phase-2-Studienpopulation berichteten 16 % der Patienten eine Nebenwirkung, die auf eine Infektion hinwies.

Schwerwiegende Nebenwirkungen waren: Neutropenie, Thrombozytopenie, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Fieber, periphere motorische Neuropathie und periphere sensorische Neuropathie, Hyperglykämie, demyelinisierende Polyneuropathie, Tumorlyse-Syndrom und Stevens-Johnson-Syndrom.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei Patienten, die dieses Arzneimittel erhielten, waren: periphere sensorische Neuropathie, Müdigkeit, Übelkeit, Durchfall, Neutropenie, Erbrechen, Fieber und Infektionen der oberen Atemwege.

Nebenwirkungen führten bei 19% der Patienten, die Brentuximabvedotin erhielten, zum Abbruch der Behandlung. Schwerwiegende Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Behandlung in zwei oder mehr HL- oder sALCL-Patienten führten, waren periphere sensorische Neuropathie (6%) und periphere motorische Neuropathie (2%).

Die Sicherheitsdaten, die in der Phase I in Dosis-Eskalations- und klinisch-pharmakologischen Studien (n=15) sowie dem Named Patient Programm (NPP; n=26 Patienten) erhoben worden waren, entsprachen bei Patienten mit r/r HL ohne vorausgegangene Stammzelltransplantation (siehe Abschnitt 5.1) und mit einer Behandlung in der empfohlenen Dosierung von 1,8 mg/kg alle drei Wochen dem Sicherheitsprofil der zulassungsrelevanten klinischen Studien.

***Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen***

Die Nebenwirkungen von ADCETRIS sind gemäß MedDRA-System nach Organklassen und dem bevorzugten Terminus aufgelistet (siehe Tabelle 3-40). Innerhalb der Systemorganklassen wird die Häufigkeit der Nebenwirkungen wie folgt klassifiziert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

Tabelle 3-40: In der Phase-2-Population berichtete Nebenwirkungen von ADCETRIS

Organklasse	Nebenwirkungen
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Infektion <sup>a</sup>
Häufig:	Infektion der oberen Atemwege, Herpes zoster, Pneumonie
Gelegentlich:	Orale Candidiasis, Pneumocystis-jiroveci Pneumonie, Staphylokokken-Bakteriämie
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig:	Neutropenie
Häufig:	Anämie, Thrombozytopenie
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Häufig:	Hyperglykämie
Gelegentlich:	Tumorlyse-Syndrom*
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig:	periphere sensorische Neuropathie
Häufig:	Periphere motorische Neuropathie, Schwindel, demyelinisierende Polyneuropathie*
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	
Häufig:	Husten, Dyspnoe
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig:	Durchfall, Übelkeit, Erbrechen
Häufig:	Verstopfung
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig:	Haarausfall, Juckreiz
Häufig:	Hautausschlag
Gelegentlich:	Stevens-Johnson-Syndrom*
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Sehr häufig:	Myalgie
Häufig:	Arthralgie, Rückenschmerzen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
<b>Sehr häufig:</b>	<b>Müdigkeit, Fieber, infusionsbedingte Reaktionen<sup>b</sup></b>
<b>Häufig:</b>	<b>Schüttelfrost</b>

\*Nur als schwerwiegende Nebenwirkung berichtet

<sup>a</sup> Zu den Begriffen, die unter der Organklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ gemeldet wurden, gehören Infektionen der oberen Atemwege, Herpes zoster und Lungenentzündung.

<sup>b</sup> Zu den Begriffen, die unter infusionsbedingten Reaktionen berichtet wurden, gehörten Schüttelfrost (4 %), Übelkeit, Atemnot und Juckreiz (je 3 %) und Husten (2 %).

**Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

Die Nebenwirkungen, die in mehr als 5% der Patienten dazu führten, dass die Verabreichung der nächsten Dosis bis zu 3 Wochen verzögert wurde, waren Neutropenie (14%) und periphere sensorische Neuropathie (11%).

Die Nebenwirkung, die in mehr als 5% der Patienten zu einer Dosisreduktion führte, war periphere sensorische Neuropathie (8%). Neunzig Prozent (90%) der Patienten in den Phase 2-Studien blieben während der Behandlung bei der empfohlenen Dosis von 1,8 mg/kg.

Unter dieser Behandlung kann sich eine schwere und länger anhaltende ( $\geq 1$  Woche) Neutropenie entwickeln, wodurch sich das Risiko der Patienten für schwere Infektionen erhöhen kann. Die mittlere Dauer der Grad 3 oder Grad 4 Neutropenie war beschränkt (1 Woche); 2 % der Patienten hatten eine Grad 4-Neutropenie, die  $\geq 7$  Tage dauerte. Weniger als die Hälfte der Patienten in der Phase-2-Population mit Grad 3 oder Grad 4 Neutropenie wies zeitlich assoziierte Infektionen auf, und die Mehrheit der zeitlich assoziierten Infektionen hatte einen Schweregrad von 1 oder 2.

Bei Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie auftrat, betrug die mittlere Nachverfolgungszeit (Median) von Ende der Behandlung bis zur letzten Untersuchung ca. 10 Wochen. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung waren bei 62 % der 84 Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie aufgetreten war, einige der Symptome der peripheren Neuropathie verschwunden oder hatten sich gebessert. Die mittlere Zeit (Median) von Beginn bis zum Verschwinden oder der Verbesserung aller Ereignisse betrug 6,6 Wochen (Bereich von 0,3 Wochen bis 54,4 Wochen).

PML wurde außerhalb der in diesem Abschnitt beschriebenen zulassungsrelevanten klinischen Phase-2-Studien berichtet.

Anaphylaxie wurde außerhalb der in diesem Abschnitt beschriebenen zulassungsrelevanten klinischen Phase-2-Studien berichtet. Die Symptome der Anaphylaxie können unter anderem Urtikaria, Angioödem, Hypotonie und Bronchospasmus umfassen, müssen sich aber nicht darauf beschränken.

Febrile Neutropenie wurde außerhalb der in diesem Abschnitt beschriebenen zulassungsrelevanten klinischen Phase-2-Studien berichtet. Bei einem Patienten in einer Phase-1-Dosiseskalationsstudie entwickelte sich nach Verabreichung einer einzelnen Dosis von 3,6 mg/kg Brentuximabvedotin eine febrile Neutropenie Grad 5.

**Immunogenität**

Patienten mit r/r HL oder sALCL wurden in zwei Phase-2-Studien alle 3 Wochen mit einem empfindlichen Elektrochemilumineszenz Immunoassay auf Antikörper gegen Brentuximabvedotin getestet. Etwa 35% der Patienten in diesen Studien entwickelten Antikörper gegen Brentuximabvedotin. Von diesen Patienten wurden die meisten vor Dosis 2 positiv, 7% waren dauerhaft positiv auf anti-therapeutische Antikörper (ATA-positiv), und 62% der ATA-positiven Patienten hatten neutralisierende Antikörper. Bei einem (1) Prozent

der Patienten traten Nebenwirkungen auf, die infusionsbedingten Reaktionen entsprachen, und die zum Abbruch der Behandlung führten.

Das Vorhandensein von Antikörpern gegen Brentuximabvedotin korrelierte nicht mit einem klinisch relevanten Rückgang der Brentuximabvedotin Serumspiegel und führte nicht zu einer Verminderung der Wirksamkeit von Brentuximabvedotin. Obwohl das Vorhandensein von Antikörpern gegen Brentuximabvedotin nicht zwangsläufig die Entwicklung einer IRR prognostiziert, gab es eine höhere Inzidenz von IRR bei Patienten, die anhaltend ATA positiv waren (30 %) im Vergleich zu Patienten, die temporär ATA positiv (12%) und nie ATA positiv (7%) waren.

### **Überdosierung**

Es gibt kein bekanntes Antidot bei einer Überdosierung mit Brentuximabvedotin. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient engmaschig auf Nebenwirkungen, vor allem Neutropenie, überwacht werden, und eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden (SmPC/Fachinformation, 2012).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

### **3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Fach- und Gebrauchsinformation zu Brentuximabvedotin liegt Takeda Pharma vor (SmPC/Fachinformation, 2012).

Der EPAR liegt Takeda Pharma vor (European Medicines Agency und Committee for Medicinal Products for Human Use, 2012).

### **3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

- [1] European Medicines Agency & Committee for Medicinal Products for Human Use. 2012. CHMP assessment report: Adcetris (Data on file).
- [2] SmPC/Fachinformation. 2012. CHMP Opinion 19 Juli, deutsche Übersetzung.
- [3] Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd. 2012. 1.8.2 EU Risk Management Plan: ADCETRIS™ (Brentuximab Vedotin) for Injection, Version 1.0, Stand: 10 July 2012. (Data on file).

