

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®)*

Takeda GmbH

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 04.03.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	20
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	20
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	21
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	22
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	23

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: In Deutschland für die Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandeltem Hodgkin-Lymphom zugelassene Arzneimittel.....	11
Tabelle 2-4: Leitlinienempfehlungen für die Primärtherapie des fortgeschrittenen Hodgkin Lymphoms.....	19
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	20
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	21

## **Abbildungsverzeichnis**

### **Seite**

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Brentuximab Vedotin... 8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABVD	Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
cAC10	Chimärer anti-CD30-Antikörper
BEACOPP	Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison
CD30	Cluster of Differentiation 30
cHL	Klassisches Hodgkin Lymphom
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vinblastin, Prednisolon
COPP/ABVD	Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison alternierend mit Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
CTCL	Kutanes T-Zell-Lymphom
dNTP	Deoxynukleosidtriphosphat
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology)
GHSg	Deutsche Hodgkin Studiengruppe (German Hodgkin Study Group)
HL	Hodgkin-Lymphom
HRS	Hodgkin Reed-Sternberg
MMAE	Monomethyl-Auristatin E
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PVAG	Prednison, Vinblastin, Adriamycin, Gemcitabin
PZN	Pharmazentralnummer
RNS	Ribonukleinsäure
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies (Reactive Oxygen Species)
sALCL	Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom
Stanford V	Doxorubicin, Vinblastin, Mechlorethamin, Etoposid, Vincristin,

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	Bleomycin, Prednison
VEPEMB	Vinblastin, Cyclophosphamid, Prednisolon, Procarbazin, Etoposid, Mitoxantron, Bleomycin

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Brentuximab Vedotin</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>ADCETRIS®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XC12</b>

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
9916870	EU/1/12/794/001	5 mg/ml nach Rekonstitution	Eine Durchstechflasche mit 50 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Brentuximab Vedotin ist ein hoch-spezifisches Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate, ADC), das ein Zytostatikum freisetzt und selektiv bei Cluster of Differentiation 30 (CD30)-tragenden Tumorzellen eine Apoptose auslöst (1).

Der chimäre anti-CD30-Antikörper cAC10 ist über eine Aminosäurebrücke mit dem synthetischen, antimikrotubulären Wirkstoff Monomethyl-Auristatin E (MMAE) gekoppelt und bildet ein ADC, bestehend aus drei Komponenten:

- dem CD30-spezifischen, chimären monoklonalen Antikörper cAC10 der Immunglobulinklasse G1<sup>1</sup>,
- einer durch Protease spaltbaren Aminosäurebrücke (Dipeptidlinker), bestehend aus den Aminosäuren Valin und Citrullin, die den Antikörper cAC10 mit dem antimikrotubulären Wirkstoff MMAE kovalent bindet, und
- dem antimikrotubulären Wirkstoff MMAE (International Nonproprietary Name: Vedotin), dem eigentlichen Zellgift (Zytotoxin) - einem Inhibitor der Tubulinpolymerisation - das den Zellzyklus unterbindet und dadurch zum programmierten Zelltod (Apoptose) führt (1-3).

Brentuximab Vedotin zeichnet sich durch eine hohe Spezifität des Antikörpers sowie eine hohe Stabilität der Toxinbindung am Linkermolekül aus. Erst nach Internalisierung des Konjugats in die Tumorzelle wird MMAE enzymatisch vom Antikörper abgespalten und freigesetzt (3, 4).

Jeder Antikörper ist mit durchschnittlich 4,4 Molekülen MMAE verknüpft (5). Der Dipeptidlinker ist im Plasma stabil. Das hochpotente Zellgift MMAE wird erst nach

<sup>1</sup> Chimäre monoklonale Antikörper sind Antikörper, die mit Hilfe von rekombinanter DNA-Technologie künstlich in tierischen Zellen produziert werden. Im Fall von Brentuximab Vedotin wird der Antikörper in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters produziert (Takeda GmbH, 2018 [Fachinformation ADCETRIS®]).

Aufnahme des Konjugats in die CD30-positiven Zellen des Hodgkin-Lymphoms (HL) enzymatisch durch eine zelluläre Protease vom Antikörper abgespalten und freigesetzt (4, 5). Erst in dieser freien Form kann MMAE seine zytotoxische Wirkung entfalten. Nach 10-tägiger Inkubation des Wirkstoffkomplexes im menschlichen Plasma wird dagegen nur 2 % MMAE freigesetzt (6).

Die biologische Aktivität des Wirkstoffkomplexes basiert auf einem mehrstufigen Mechanismus (siehe Abbildung 1). Durch die Bindung des ADC an CD30 auf der Zelloberfläche von CD30-exprimierenden Tumorzellen wird die Internalisierung des ADC-CD30-Komplexes ausgelöst, der dann in das lysosomale Kompartiment eingeschleust wird. Innerhalb der Zelle wird durch eine proteolytische Spaltung MMAE als klar definierter und aktiver Bestandteil freigesetzt. Die Bindung von MMAE an Tubulin stört das Mikrotubuli-Netzwerk innerhalb der Zelle, wodurch der Zellzyklus unterbrochen und ein programmierter Zelltod (Apoptose) der CD30-exprimierenden Tumorzelle ausgelöst wird (1, 6). MMAE ist membranpermeabel und kann dadurch auch auf die Mikroumgebung der Tumorzellen zytotoxisch wirken (5, 7).

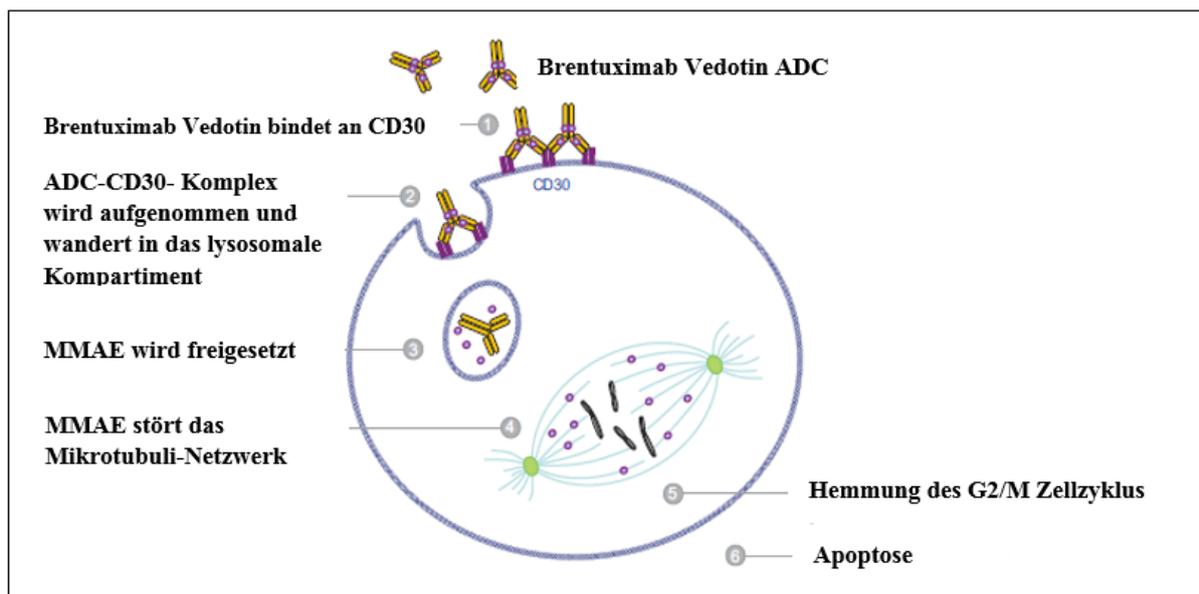


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Brentuximab Vedotin

Referenz: modifiziert nach Younes 2010 (8)

CD30-Rezeptoren sind ein geeignetes Ziel für eine spezifische, zielgerichtete Antitumorthérapie. Beim CD30-Rezeptor handelt es sich um ein transmembranöses Antigen, das zur Superfamilie der Tumornekrosefaktor-Rezeptoren zählt. Die Expression von CD30 im gesunden menschlichen Körper ist auf aktivierte B-Zellen, T-Zellen sowie eosinophile Granulozyten beschränkt (8, 9). Eine CD30-Expression auf anderen, nicht-malignen Zellen ist nicht bekannt (10).

Das klassische Hodgkin-Lymphom (cHL) ist ein B-Zell-Lymphom. Histologisch ist die Präsenz einer geringen Zahl maligner Hodgkin Reed-Sternberg (HRS)-Zellen, die von

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

zahlreichen entzündlichen Zellen (Bystander-Zellen) umgeben sind, charakteristisch (11). Die malignen HRS-Zellen des cHL exprimieren typischerweise das Oberflächenantigen CD30. Die CD30-Antigene werden beim klassischen Hodgkin-Lymphom unabhängig vom Krankheitsstadium, der Therapielinie oder dem Transplantationsstatus gleichbleibend exprimiert (1, 12).

Die gezielte Freisetzung des Zytotoxins MMAE in CD30-positiven Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellen (HRS-Zellen) beim klassischen HL (cHL), in CD30-positiven Hallmark-Zellen beim systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (systemic anaplastic large-cell lymphoma, sALCL) sowie in CD30-positiven Zellen kutaner Lymphome (CTCL) ermöglicht eine spezifische, zielgenaue und nebenwirkungsarme Therapie CD30-positiver hämatologischer Neoplasien mit hohem Wirkungsgrad.

In einem präklinischen Hodgkin-Lymphom-Modell steigerte Brentuximab Vedotin die Antitumor-Aktivität von Chemotherapien wie ABVD (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) oder Gemcitabin (13). Die starke und einheitliche Expression von CD30 auf malignen cHL-Zellen und die sehr begrenzte Expression auf normalem Gewebe macht CD30 zu einer sehr geeigneten Zielstruktur für therapeutische Interventionen beim fortgeschrittenen klassischen Hodgkin Lymphom (7). Wegen der typischen CD30-Expression der HRS-Zellen und der Verstärkung der Antitumor-Aktivität von Chemotherapien stellt die Behandlung mit Brentuximab Vedotin zusätzlich zu einer Chemotherapie eine vielversprechende Option für die Primärtherapie des fortgeschrittenen cHL dar. Mit Brentuximab Vedotin könnte außerdem die Möglichkeit bestehen, besonders Nebenwirkungs-assoziierte Komponenten klassischer cHL-Chemotherapieschemata auszutauschen und gleichzeitig die Effektivität der Therapie zu erhalten bzw. sogar noch zu steigern (14, 15).

Gemäß der aktuell gültigen Fachinformation ist Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) bereits zugelassen für (1):

Brentuximab Vedotin wird angewendet „bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) (**Anwendungsgebiet A**):

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“

Brentuximab Vedotin wird weiterhin angewendet „zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (sALCL)“ (**Anwendungsgebiet B**).

Brentuximab Vedotin wird zusätzlich angewendet „zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT (siehe Abschnitt 5.1)“ (**Anwendungsgebiet C**).

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Brentuximab Vedotin wird außerdem angewendet „zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung (siehe Abschnitt 5.1)“ (**Anwendungsgebiet D**).

Das vorliegende Dossier (**Anwendungsgebiet E**) bezieht sich auf das Anwendungsgebiet: „Brentuximab Vedotin wird angewendet „bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1)“.

Insgesamt bilden der auf CD30-gerichtete Wirkmechanismus von Brentuximab Vedotin, die gleichbleibende Expression von CD30 im Verlauf einer klassischen HL-Erkrankung sowie die klinische Evidenz für eine Wirkung bei mehreren, intensiv vorbehandelten CD30-positiven malignen Erkrankungen eine biologische Begründung für die Verwendung von Brentuximab Vedotin bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandeltem CD30+ Stadium IV Hodgkin-Lymphom (HL) in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD) (1).

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Aufgrund des aggressiven Verlaufs des fortgeschrittenen klassischen Hodgkin-Lymphoms ist die Einleitung einer sofortigen Behandlung erforderlich. Durch kontinuierliche Therapie-Optimierung ist es in den letzten Jahren gelungen, die Behandlungsergebnisse erheblich zu verbessern. Inzwischen gehört das cHL zu den bösartigen Neubildungen mit den höchsten Überlebensraten. Die Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenen cHL erfolgt deshalb heute fast immer mit kurativer Intention. Die Patienten erhalten eine Polychemotherapie und werden nach Beendigung der Chemotherapie bei Vorliegen PET-positiver Resterkrankung bestrahlt (11). Die gängigen Chemotherapieschemata (z. B. BEACOPP oder ABVD) für die cHL-Primärtherapie kombinieren mehrere Arzneimittel mit unterschiedlichen Wirkmechanismen, um additive Wirkungen und damit möglichst große Anti-Tumoreffekte zu erzielen. Die meisten Arzneimittel dieser Schemata sind arzneimittelrechtlich für die Primärtherapie des Hodgkin-Lymphoms zugelassen. Eine Übersicht über die in Deutschland für die Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandeltem Hodgkin-Lymphom zugelassenen Arzneimittel wird in Tabelle 2-3 präsentiert.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: In Deutschland für die Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandeltem Hodgkin-Lymphom zugelassene Arzneimittel

Wirkstoff	Handelsnamen	Beschreibung des Anwendungsgebiets gemäß Fachinformation <sup>a</sup>
Bleomycinsulfat	Bleomedac <sup>®</sup> (16) BLEO-cell <sup>®</sup> (17)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frühstadium des Hodgkin-Lymphoms (Stadium I – II) bei schlechter Prognose</li> <li>• Fortgeschrittenes Hodgkin-Lymphom (Stadium III – IV)</li> </ul>
Cyclophosphamid	Endoxan <sup>®</sup> (18)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Remissionsinduktion bei Morbus Hodgkin</li> </ul>
Dacarbazincitrat	Dacarbazin Lipomed (19, 20)	Weitere Anwendungsgebiete von Dacarbazin als Bestandteil einer Kombinationschemotherapie sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fortgeschrittenes Morbus-Hodgkin</li> </ul>
Doxorubicinhydrochlorid	Doxorubicinhydrochlorid Bendalis (21) Ribodoxo <sup>®</sup> (22)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frühstadium des Hodgkin-Lymphoms (Stadium I – II) bei schlechter Prognose</li> <li>• Fortgeschrittenes Hodgkin-Lymphom (Stadium III – IV)</li> </ul>
	Doxorubicinhydrochlorid Teva <sup>®</sup> (23) Adrimedac <sup>®</sup> (24)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbus Hodgkin</li> <li>• Hodgkin-Lymphom</li> </ul>
Etoposid	ETOPOPHOS <sup>®</sup> (25)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ... ist in Kombination mit anderen zugelassenen Chemotherapeutika angezeigt zur Behandlung des Hodgkin-Lymphoms bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.</li> </ul>
Prednisolon	Dermosolon (26) Prednisolon JENAPHARM <sup>®</sup> (27) Prednisolon acis <sup>®</sup> (28)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbus Hodgkin</li> </ul>
Prednison	Cutason <sup>®</sup> (29) Decortin <sup>®</sup> (30)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbus Hodgkin</li> </ul>
Procarbazin	Natulan (31)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung des Hodgkin-Lymphoms in der Kombinationschemotherapie</li> <li>• Natulan wird zur Behandlung des Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen sowie bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit anderen Zytostatika in einem geeigneten Protokoll eingesetzt.</li> </ul>
Vinblastinsulfat	Vinblastinsulfat Teva <sup>®</sup> (32)	Vinblastinsulfat wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

		Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morbus Hodgkin</li> </ul>
Vincristinsulfat	Vincristinsulfat Teva® (33)	Vincristinsulfat ... wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malignen Lymphomen, einschließlich Morbus Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphomen</li> </ul>
<sup>a</sup> nur in Bezug auf das Anwendungsgebiet „Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandeltem Hodgkin-Lymphom“		

Weitere in Leitlinien für die Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandeltem Hodgkin-Lymphom empfohlene Substanzen ohne deutsche arzneimittelrechtliche Zulassung für diese Indikation sind:

- Gemcitabin (34)
- Mechlorethamin (35)
- Mitoxantron (36)
- Vinorelbin (37)

## Wirkmechanismen

### *Bleomycinsulfat*

Bleomycin entfaltet seine zytotoxische Wirkung durch eine spezifische Bindung an die DNS, wobei es zu Einzelstrangbrüchen, in höheren Konzentrationen auch zu Doppelstrangbrüchen führt (16). Hierbei wirkt Bleomycin als Endonuklease. Die Hemmung der DNS-Synthese ist deutlich stärker als die der RNS-Synthese. Die höchste Empfindlichkeit haben Zellen in der G<sub>2</sub>- und M-Phase des Zellzyklus.

Bei der Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandeltem Hodgkin-Lymphom ist Bleomycin Teil der Kombinationschemotherapien BEACOPP, ABVD, COPP/ABVD, Stanford V und VEPEMB.

### *Cyclophosphamid*

Cyclophosphamid ist ein Alkylanz, das durch DNS-Alkylierung zytotoxisch wirkt (18). Die alkylierenden Cyclophosphamid-Metaboliten induzieren DNS-Strangbrüche und Vernetzungen der DNS-Stränge bzw. DNS-Proteinvernetzungen („cross-links“). Im Zellzyklus verlangsamt Cyclophosphamid die Passage durch die G<sub>2</sub>-Phase. Die zytotoxische

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

Wirkung von Cyclophosphamid ist nicht zellzyklusphasenspezifisch, aber zellzyklusspezifisch.

Bei der Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandeltem Hodgkin-Lymphom ist Cyclophosphamid Teil der Kombinationschemotherapien BEACOPP, CHOP, COPP/ABVD und VEPEMB.

***Dacarbazincitrat***

Die antineoplastische Wirkung von Dacarbazin beruht auf einer zellzyklusphasenunspezifischen Hemmung des Zellwachstums und einer Hemmung der DNS-Synthese (19, 20). Ein alkylierender Effekt wurde ebenfalls nachgewiesen, und es könnten noch weitere zytostatische Mechanismen durch Dacarbazin beeinflusst werden. Um den antineoplastischen Effekt zu entfalten, muss Dacarbazin durch mikrosomale N-Demethylierung in 5-Aminoimidazol-4-carboxamid und ein Methyl-Kation umgewandelt werden, das für die alkylierenden Wirkungen verantwortlich ist. Diese Umwandlung erfolgt rasch.

Bei der Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandeltem Hodgkin-Lymphom ist Dacarbazin Teil der Kombinationschemotherapien ABVD und COPP/ABVD.

***Doxorubicinhydrochlorid***

Doxorubicin ist ein Anthrazyklin. Anthrazykline werden zu den Antibiotika gezählt und führen unter anderem durch Störung der Replikation und Transkription der DNS eine Apoptose herbei. Doxorubicin beeinträchtigt die DNS-Synthese insbesondere durch DNS-Interkalation, Topoisomerase II-Hemmung und Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) (22). Die Interkalation des Doxorubicinmoleküls hemmt RNS- und DNS-Polymerasen durch Störung der Basenerkennung und Sequenzspezifität. Die Topoisomerase II-Hemmung verursacht Einzel- und Doppelstrangbrüche der DNS-Helix. Die DNS-Spaltung ist ebenfalls auf die chemische Reaktion mit hochreaktiven Sauerstoffspezies wie dem Hydroxyl-Radikal OH<sup>-</sup> zurückzuführen. Mutagenese und Chromosomenaberrationen sind die Folge. Bei der Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandeltem Hodgkin-Lymphom ist Doxorubicin Teil der Kombinationschemotherapien ABVD, BEACOPP, CHOP, COPP/ABVD, PVAG und Stanford V.

***Etoposid***

Etoposidphosphat wird in vivo durch Dephosphorylierung in den Wirkstoff Etoposid metabolisiert (25). Für Etoposidphosphat wird der gleiche Wirkmechanismus wie für Etoposid angenommen. Die Hauptwirkung der Substanz scheint in der späten S- und frühen G<sub>2</sub>-Phase des Zellzyklus von Säugerzellen stattzufinden. Es sind zwei dosisabhängige Reaktionen zu beobachten: Bei hohen Konzentrationen (10 µg/ml oder mehr) werden die in die Mitose eintretenden Zellen lysiert. Bei geringen Konzentrationen (0,3 bis 10 µg/ml) wird verhindert, dass die Zellen in die Prophase eintreten. Der Zusammenbau der Mikrotubuli ist nicht betroffen. Die vorherrschende makromolekulare Wirkung von Etoposid scheint auf DNS-Doppelstrangbrüchen durch Interaktion mit der DNS-Topoisomerase II oder durch

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

Bildung freier Radikale zu beruhen. Etoposid verursacht in Küken-Fibroblasten einen Metaphasenarrest.

Bei der Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandeltem Hodgkin-Lymphom ist Etoposid Teil der Kombinationschemotherapien BEACOPP, Stanford V und VEPEMB.

***Prednisolon/Prednison***

Die Anwendung von Glucocorticoiden (Steroiden) wie z.B. Prednison oder Prednisolon erfolgt in onkologischen Anwendungsgebieten in der Regel im Rahmen von Kombinationschemotherapien. In höheren als den zur Substitution erforderlichen Dosen wirken Prednison/Prednisolon rasch antiinflammatorisch (antiexsudativ und antiproliferativ) und verzögert immunsuppressiv (26, 30). Sie hemmen die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen, z. B. von lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen.

Bei der Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandeltem Hodgkin-Lymphom sind Prednison/Prednisolon Teil der Kombinationschemotherapien BEACOPP, CHOP, COPP/ABVD, PVAG, Stanford V und VEPEMB.

***Procarbazin***

Procarbazin ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der alkylierenden Substanzen (31). Die Substanz ist ein Zellzyklus-spezifisches (S-Phase) Zytostatikum mit verschiedenen Wirkrichtungen. Procarbazin hemmt sowohl die Inkorporation von kleinen DNS-Präkursoren als auch die RNS- und Protein-Synthese. Procarbazin vermag die DNS auch direkt durch eine Alkylierungsreaktion zu schädigen. Die Substanz ist ein „Prodrug“, das durch Metabolisierungsvorgänge aktiviert werden muss.

Bei der Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandeltem Hodgkin-Lymphom ist Procarbazin Teil der Kombinationschemotherapien BEACOPP, COPP/ABVD und VEPEMB.

***Vinblastinsulfat***

Vinblastin gehört zu den Vinca-Alkaloiden (32). Es bindet an Tubulin und unterbricht die mikrotubuläre Funktion sowohl durch Unterbindung der Polymerisation als auch durch Induktion einer Depolymerisation gebildeter Mikrotubuli. Dadurch wird die normale Reorganisation des mikrotubulären Netzwerks gestört, das für die Interphase und Mitose benötigt wird. Neben der Unterbrechung der Mitose scheinen Vinca-Alkaloide auch zytotoxische Wirkungen auf nicht proliferierende Zellen in der G<sub>1</sub>- und S-Phase hervorzurufen.

Bei der Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandeltem Hodgkin-Lymphom ist Vinblastinsulfat Teil der Kombinationschemotherapien ABVD, CHOP, COPP/ABVD, PVAG, Stanford V und VEPEMB.

***Vincristinsulfat***

Vinca-Alkaloide wie z.B. Vincristinsulfat sind klassische „Spindelgifte“ (33). Sie binden an das mikrotubuläre Protein Tubulin und hemmen die Zellteilung während der Metaphase, indem sie sowohl die Polymerisation von Tubulin und die anschließende Bildung von Mikrotubuli verhindern als auch die Depolymerisation existierender Mikrotubuli induzieren.

Vinca-Alkaloide greifen mehrfach in diesen Prozess ein: durch Bindung an eine bestimmte Bindungsstelle des Tubulins und Bildung eines Tubulin-Alkaloid-Komplexes, durch Bindung an eine hochaffine Bindungsstelle des Tubulins, das bereits in einen Mikrotubulus inkorporiert ist, und Hemmung der weiteren Anlagerung von Tubulin an den existierenden Mikrotubulus, und durch Bindung an eine schwach affine Bindungsstelle der Mikrotubuluswand, wodurch eine Trennung der Protofilamente verursacht wird.

Vincristin kann auch auf andere zelluläre Systeme einwirken, z. B. die RNS- und DNS-Synthese, zyklische AMP, Lipidbiosynthese und Calmodulin-abhängige  $\text{Ca}^{2+}$ -Transport-ATPase.

Bei der Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandeltem Hodgkin-Lymphom ist Vincristin Teil der Kombinationschemotherapien BEACOPP, COPP/ABVD und Stanford V.

***Substanzen ohne arzneimittelrechtliche Zulassung für Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandeltem Hodgkin-Lymphom******Gemcitabin***

Das Pyrimidin-Analogon Gemcitabin wirkt zellphasenspezifisch und tötet Zellen hauptsächlich während der DNS-Synthese (S-Phase) ab (34). Unter bestimmten Bedingungen blockiert es die Zellprogression am Übergang von der  $G_1$ - zur S-Phase.

Gemcitabin wird durch Nucleosidkinasen intrazellulär zu einem wirksamen Diphosphat-Nukleosid und einem Triphosphat-Nukleosid metabolisiert. Das Diphosphat-Nukleosid blockiert die Ribonukleotidreduktase, die alleinig die Reaktion katalysiert, welche Deoxynukleosidtriphosphate (dNTP) für die DNS-Synthese liefert. Die Hemmung dieses Enzyms durch Diphosphat-Nukleosid bewirkt eine allgemeine Reduktion der Konzentration von Deoxynukleosiden und speziell von dNTP. Des Weiteren konkurriert Triphosphat-Nukleosid mit dNTP um den Einbau in die DNS (Selbst-Potenzierung).

Gemcitabin kann in geringem Ausmaß ebenfalls in die RNS eingebaut werden. Durch die Reduktion an intrazellulärem dNTP wird der Einbau des Triphosphat-Nukleosids in die DNS verstärkt. Die DNS-Polymerase Epsilon ist nicht in der Lage, Gemcitabin zu entfernen und die gebildeten DNS-Stränge zu reparieren. Nachdem Gemcitabin in die DNS eingebaut wurde, erfolgt der Einbau eines weiteren Nukleotids in den DNS-Strang. Nach diesem Einbau resultiert eine vollständige Hemmung der weiteren DNS-Synthese (maskierter Kettenabbruch). Nach Einbau in die DNS scheint Gemcitabin den programmierten Zelltod (Apoptose) zu induzieren.

Bei der Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandeltem Hodgkin-Lymphom ist Gemcitabin Teil der Kombinationschemotherapie PVAG. Für ausgewählte Patienten mit relevanten Komorbiditäten wird die Substanz auch als Monotherapie empfohlen (14).

### ***Mechlorethamin***

Mechlorethamin, eine bifunktionelle alkylierende Substanz, interferiert mit DNS-Replikation und RNS-Transkription als Folge der Bildung instabiler Carboniumionen, was zu DNS-Vernetzungen führt (35). Mechlorethamin hat schwache immunsuppressive Eigenschaften. Mechlorethamin wirkt zellzyklusphasenunspezifisch, sein Effekt ist jedoch in der S-Phase am ausgeprägtesten. In der G2-Phase wird die Zellproliferation gestoppt. Die Substanz steht in Deutschland nicht zur Verfügung.

Bei der Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandeltem Hodgkin-Lymphom ist Mechlorethamin Teil der Kombinationschemotherapie Stanford V.

### ***Mitoxantron***

Mitoxantron, ein DNS-reaktiver Stoff, interkaliert in die Desoxyribonukleinsäure (DNS) durch Wasserstoffbrückenbindung und ruft Quervernetzungen und Strangbrüche hervor (36). Mitoxantron greift auch an der Ribonukleinsäure (RNS) an und ist ein potenter Inhibitor der Topoisomerase II, eines Enzyms, das für Entrollen und Reparatur geschädigter DNS verantwortlich ist. Es hat eine zelltötende Wirkung auf proliferierende und nicht proliferierende kultivierte Humanzellen, was auf eine fehlende Zellzyklus-Phasen-Spezifität und -Aktivität gegen rasch proliferierende und langsam wachsende Neoplasmen hinweist. Mitoxantron führt durch Blockade des Zellzyklus in der G2-Phase zu einer Zunahme der zellulären RNS und Polyploidie. Es wurde nachgewiesen, dass Mitoxantron in vitro die B-Zell-, T-Zell- und Makrophagenproliferation hemmt und die Antigenpräsentation sowie die Sekretion von Interferon gamma, Tumornekrosefaktor alpha und Interleukin-2 beeinträchtigt.

Bei der Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandeltem Hodgkin-Lymphom ist Mitoxantron Teil der Kombinationschemotherapie VEPEMB.

### ***Vinorelbin***

Vinorelbinbis[(R,R)-tartrat] bzw. Vinorelbin ist eine antineoplastische Substanz aus der Gruppe der Vinca-Alkaloide (37). Vinorelbin unterscheidet sich von den anderen Vertretern dieser Substanzgruppe durch einen strukturell veränderten Catharantin-Anteil im Molekül. Vinorelbin wirkt auf das Tubulin-Mikrotubulussystem der Zelle. Es verhindert die Polymerisation von Tubulin, wobei es sich vorzugsweise an mitotische Mikrotubuli anlagert. Axonale Mikrotubuli werden nur bei hohen Wirkstoffkonzentrationen beeinflusst. Der zu einer Spiralisierung von Tubulin führende Effekt ist bei Vinorelbin geringer ausgeprägt als bei Vincristin. Vinorelbin führt zu einer Blockierung der Mitose in der G<sub>2</sub>- und M-Phase, wobei es in der Interphase oder der darauf folgenden Mitosephase zum Zelltod kommt.

Bei der Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandeltem Hodgkin-Lymphom wird Vinorelbin für ausgewählte Patienten mit relevanten Komorbiditäten als Monotherapie empfohlen (14).

***Nicht medikamentöse Behandlungen***

Eine alleinige nicht-medikamentöse Behandlung kommt für Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom nicht in Frage. Der Therapiestandard für fortgeschrittene HL-Stadien ist eine Poly-Chemotherapie gefolgt von einer Strahlentherapie, sofern ein PET-positiver Resttumor >2,5 cm diagnostiziert wurde und der Patient für eine Bestrahlung geeignet ist (14). Eine alleinige Strahlentherapie wird nicht als Standardtherapie empfohlen (14).

**Leitlinienempfehlungen**

In den aktuellen Leitlinien wird allgemein zwischen frühen, intermediärem und fortgeschrittenem Stadium unterschieden. Spezielle Empfehlungen für Patienten mit HL im Stadium IV liegen nicht vor. Daher werden im Folgenden die Empfehlungen für Patienten mit fortgeschrittenem Stadium, das das Stadium IV einschließt, präsentiert. Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom sollten eine stadienadaptierte Kombinationschemotherapie mit anschließender Bestrahlung erhalten. Da diese Behandlung mit kurativer Intention erfolgt und die Heilungsraten mit den empfohlenen Schemata sehr hoch sind, sollte eine Reduktion der empfohlenen Dosen nur in gut begründeten Ausnahmefällen erfolgen (11). Die hochdosierte Kombination mehrerer Wirkstoffe mit unterschiedlichen Wirkmechanismen erhöht, so die Erfahrungen der letzten Jahre, die kurativen Erfolgsaussichten der Primärtherapie des fortgeschrittenen Hodgkin Lymphoms.

Für Patienten mit nicht vorbehandeltem, fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom werden in Deutschland und im Anglo-Amerikanischen Raum unterschiedliche Poly-Chemotherapien bevorzugt und empfohlen. Während weltweit das Kombinationsschema ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) am häufigsten zum Einsatz kommt, tendiert man in Deutschland dazu, erwachsene Patienten bis zu einem Alter von 60 Jahren auf der Basis der Ergebnisse von Studien der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG) mit BEACOPP<sup>eskaliert</sup> (Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin [Adriamycin], Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison) zu behandeln (14). Mit dem gegenwärtigen deutschen Standard BEACOPP<sup>eskaliert</sup> werden inzwischen in Studien Überlebensraten von bis zu 95 % erreicht, so dass aktuelle und künftige Therapieoptimierungen vor allem Verbesserungen bei therapieassoziierten Akut- und Langzeitnebenwirkungen zum Ziel haben (14, 38). Eine der Optionen, um dieses Ziel zu erreichen, ist der Einschluss von zielgerichteten Therapien wie z. B. Brentuximab Vedotin in die Primärtherapie des fortgeschrittenen cHL und die gleichzeitige Überarbeitung der gängigen Chemotherapie-Schemata (z. B. Ersetzen einer besonders Nebenwirkungs-behafteten Substanz durch Brentuximab Vedotin) (14).

***Deutschland:***

***S-3 Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten“***

***Onkopedia-Leitlinie (DGHO) „Hodgkin Lymphom“***

Die Therapieempfehlungen der deutschen S3-Leitlinie und der Onkopedia-Leitlinie hängen vom Alter, dem Vorliegen von Komorbiditäten und vom körperlichen Zustand der Patienten

ab (11, 14). Folgende Poly- und Mono-Chemotherapie-Schemata werden in der S3-Leitlinie und der Onkopedia-Leitlinie für Patienten mit fortgeschrittenem HL benannt:

### *BEACOPP<sub>eskaliert</sub>*

BEACOPP<sub>eskaliert</sub> (Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin [Adriamycin], Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison) ist in Deutschland seit der HD9-Studie der Standard für die Primärtherapie von erwachsenen Patienten bis zu einem Alter von 60 Jahren mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom (Empfehlungsgrad A). Die HD9-Studie demonstrierte eine Überlegenheit von BEACOPP<sub>eskaliert</sub> gegenüber COPP/ABVD oder BEACOPP<sub>basis</sub>, jeweils gefolgt von lokaler Radiotherapie bei positivem PET-Befund bei Therapieende (39). Die Überlegenheit bestätigte auch eine Langzeitanalyse der HD9-Studie nach median 111 Monaten Nachbeobachtung (40). BEACOPP<sub>eskaliert</sub> kombiniert sechs verschiedene hoch dosierte Wirkstoffe und damit sechs Wirkmechanismen, um nicht vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom mit kurativer Intention zu behandeln.

### *Therapieempfehlungen für ältere Patienten*

Ältere Patienten sollten, so Onkopedia- und S3-Leitlinie, aufgrund der erhöhten Toxizität nicht mit BEACOPP<sub>eskaliert</sub> behandelt werden (11, 14). Für diese Patienten werden stadienadaptiert 2, 4 bzw. 6-8 Zyklen ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) empfohlen. Zusätzlich sollten ältere Patienten aufgrund der Lungentoxizität kein Bleomycin erhalten. Bei Kontraindikationen gegen einzelne ABVD-Bestandteile kann auf PVAG (Prednison, Vinblastin, Adriamycin, Gemcitabin) ausgewichen werden (11). Im Falle von relevanten Komorbiditäten wird ggf. auch eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin empfohlen (14).

### *ESMO Leitlinie*

In den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) aus dem Jahr 2018 erfolgen die Empfehlungen für die Primärtherapie des fortgeschrittenen cHL abhängig vom Alter der Patienten (41): Die ESMO empfiehlt für Patienten bis zu einem Alter von 60 Jahren ABVD oder BEACOPP<sub>eskaliert</sub> gefolgt von einer Bestrahlung, wenn nach Abschluss der Chemotherapie noch PET-positive Lymphomreste vorhanden sind. Bei älteren Patienten stellt ABVD die Standardtherapie dar, vorausgesetzt die Patienten sind für eine Kombinationschemotherapie noch fit genug.

### *NCCN - National Comprehensive Cancer Network*

Die klinische Praxisleitlinie des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) aus dem Jahr 2017 empfiehlt für Patienten mit Hodgkin Lymphom Stadium III/IV primär ABVD (42). Weitere Primärtherapie-Optionen sind Stanford V (Doxorubicin, Vinblastin, Mechlorethamin, Etoposid, Vincristin, Bleomycin, Prednison) für ausgewählte Patienten mit IPS < 3 sowie BEACOPP<sub>eskaliert</sub> für ausgewählte Patienten <60 Jahre mit einem IPS ≥4.

Für ältere Patienten kommen ABVD, CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vinblastin, Prednisolon), PVAG und VEPEMB (Vinblastin, Cyclophosphamid, Prednisolon, Procarbazin, Etoposid, Mitoxantron, Bleomycin) als Primärtherapie infrage. Wegen der pulmonalen

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Toxizität sollte Bleomycin mit Vorsicht angewendet werden, manche älteren Patienten tolerieren die Substanz nicht. Nach 2 Zyklen ABVD wird eine PET empfohlen. Ist der Untersuchungsbefund negativ, kann Bleomycin weggelassen und die Behandlung mit vier Zyklen AVD fortgesetzt werden.

Tabelle 2-4: Leitlinienempfehlungen für die Primärtherapie des fortgeschrittenen Hodgkin Lymphoms

	<b>S3 Leitlinie (14)</b>	<b>DGHO (11)</b>	<b>NCCN (42)</b>	<b>ESMO (41)</b>
<b>Kombinationschemotherapien</b>				
BEACOPP eskaliert	✓	✓	✓	✓
ABVD	✓	✓	✓	✓
PVAG	✓		✓	
VAG		✓		
Stanford V			✓	
CHOP			✓	
VEPEMB			✓	
<b>Monochemotherapie</b>				
Gemcitabin*	✓			
Vinorelbin*	✓			
* in Deutschland nicht zugelassen				

### Schlussfolgerungen

Die zielgerichtete Therapie mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Brentuximab Vedotin stellt eine neue Option für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht vorbehandeltem CD30+ Stadium IV Hodgkin-Lymphom dar. Der Wirkmechanismus von Brentuximab Vedotin unterscheidet sich grundsätzlich von allen bisher zur Verfügung stehenden Therapieoptionen.

Die wichtigsten Unterschiede zu den Wirkmechanismen der in den Leitlinien empfohlenen weiteren Therapien sind die Folgenden:

- Spezifische Wirkung auf Lymphomzellen über den CD30-Rezeptor:
  - Das intakte Antikörper-Wirkstoff-Konjugat bindet an den CD30-Rezeptor, der nur von aktivierten B-Zellen, T-Zellen sowie eosinophilen Granulozyten exprimiert wird. Eine CD30-Expression auf anderen, nicht-malignen Zellen ist nicht bekannt (10).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Der aktive Bestandteil von Brentuximab Vedotin, Monomethyl-Auristatin E, wird erst innerhalb der CD30-positiven Tumorzelle durch proteolytische Spaltung freigesetzt.
- MMAE bindet sich an Tubulin, zerstört das Mikrotubuli-Netzwerk innerhalb der Zelle, unterbricht den Zellzyklus und löst den programmierten Zelltod (Apoptose) der CD30-exprimierenden Tumorzelle aus (1, 6).

**Unterschiede zu Chemotherapeutika**

Die beim cHL eingesetzten Chemotherapeutika wirken in der Regel unspezifisch zytostatisch, d.h. sowohl Lymphomzellen als auch andere nicht maligne Zellen sind in vergleichbarer Weise von den Effekten dieser Arzneimittel betroffen (18, 34). Die Folge sind hohe Nebenwirkungswirkungsraten und dosislimitierende Toxizitäten. Die zielgerichtete, spezifische intrazelluläre Freisetzung der Wirkkomponente von Brentuximab Vedotin hat das Potential, eine deutliche Reduktion dieser Problematik zu ermöglichen.

**2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete****2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
ADCETRIS® wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).	ja	06.02.2019	E
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben aus Tabelle 2-5 sind der Fachinformation von Brentuximab Vedotin entnommen (Stand: 06.02.2019) (1).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.*

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
ADCETRIS <sup>®</sup> wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin Lymphom (HL): nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationstherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt.	25.10.2012
ADCETRIS <sup>®</sup> wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (sALCL).	25.10.2012
ADCETRIS <sup>®</sup> wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT (siehe Abschnitt 5.1).	24.06.2016
ADCETRIS <sup>®</sup> wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung (siehe Abschnitt 5.1).	15.12.2017

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem*

*neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Die Angaben aus Tabelle 2-6 sind der Fachinformation von Brentuximab Vedotin entnommen (Stand: 06.02.2019) (1).

### **2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

#### **Abschnitt 2.1.1**

Die Informationen für Abschnitt 2.1.1 wurden der deutschen Fachinformation für Brentuximab Vedotin entnommen, da diese die wesentlichen Informationen hinsichtlich der administrativen Angaben enthält (1).

#### **Abschnitt 2.1.2**

Der Wirkmechanismus wurde anhand der deutschen Fachinformation sowie der europäischen Produktinformationen für Brentuximab Vedotin sowie anhand öffentlich verfügbarer wissenschaftlicher Publikationen beschrieben (1, 43).

Die wissenschaftlichen Publikationen wurden durch eine freie Suche im medizinischen Fachportal MEDLINE® (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) identifiziert.

Den identifizierten Leitlinienempfehlungen zu den Behandlungsalternativen liegen eine orientierende Recherche nach Leitlinien im Internet sowie eine bibliografische Recherche nach Leitlinien zugrunde.

#### **Orientierende Recherche nach Leitlinien im Internet**

Die orientierende Recherche nach Leitlinien wurde online in den Leitliniendatenbanken der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF; URL: <http://www.awmf.org>), des Guidelines International Network (G-I-N; URL: <http://www.g-i-n.net>), des National Guideline Clearinghouse (NGC; URL: <http://www.guideline.gov>), des National Comprehensive Cancer Network (NCCN; URL: <http://www.nccn.org>), der American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT; URL: <http://www.asbmt.org>) sowie der European Society for Medical Oncology (ESMO; URL: <http://www.esmo.org>) durchgeführt.

#### **Orientierende Recherche nach Fachinformationen im Internet**

Die orientierende Suche nach Fachinformationen von Substanzen, die für die Primärtherapie des fortgeschrittenen Hodgkin Lymphoms arzneimittelrechtlich zugelassen sind und/oder in den aktuell relevanten Leitlinien und Konsensus-Empfehlungen empfohlen werden, erfolgte durch Auswertung der nationalen und internationalen Leitlinien, anhand der Webseite [fachinfo.de](http://fachinfo.de), den Webseiten der Herstellerfirmen und der kanadischen BC Cancer Agency.

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Takeda GmbH. Fachinformation ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2019. 2019.
2. Younes A. CD30-targeted antibody therapy. *Curr Opin Oncol.* 2011;23(6):587-93.
3. Sutherland MSK, Sanderson RJ, Gordon KA, Andreyka J, Cerveny CG, Yu C, et al. Lysosomal Trafficking and Cysteine Protease Metabolism Confer Target-specific Cytotoxicity by Peptide-linked Anti-CD30-Auristatin Conjugates. *Journal of Biological Chemistry.* 2006;281(15):10540-7.
4. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2012a;30(18):2190-6.
5. Okeley NM, Miyamoto JB, Zhang X, Sanderson RJ, Benjamin DR, Sievers EL, et al. Intracellular activation of SGN-35, a potent anti-CD30 antibody-drug conjugate. *Clin Cancer Res.* 2010;16(3):888-97.
6. Francisco JA, Cerveny CG, Meyer DL, Mixan BJ, Klussman K, Chace DF, et al. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood.* 2003;102(4):1458-65.
7. Pro B, Perini GF. Brentuximab vedotin in Hodgkin's lymphoma. *Expert Opin Biol Ther.* 2012b;12(10):1415-21.
8. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med.* 2010;363(19):1812-21.
9. Berro AI, Perry GA, Agrawal DK. Increased expression and activation of CD30 induce apoptosis in human blood eosinophils. *J Immunol.* 2004;173(3):2174-83.
10. Duvic M. CD30+ neoplasms of the skin. *Curr Hematol Malig Rep.* 2011;6(4):245-50.
11. Fuchs M, Greil R, Lohri A, Engert A. Hodgkin Lymphom - onkopedia leitlinien 2018. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@view/html/index.html>, letzter Zugriff 29.01.2018.
12. Macalalad AR, McAuliffe M, Yang H, Kageleiry A, Zhong Y, Wu EQ, et al. The epidemiology and targeted therapies for relapsed and refractory CD30+ lymphomas. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(3):537-45.
13. Oflazoglu E, Kissler KM, Sievers EL, Grewal IS, Gerber HP. Combination of the anti-CD30-auristatin-E antibody-drug conjugate (SGN-35) with chemotherapy improves antitumour activity in Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2008;142(1):69-73.
14. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten; Langversion 2.0, Juni 2018 AWMF Registernummer: 018/029. 2018.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

15. Bartlett NL. Fine-Tuning the Treatment of Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2016;374(25):2490-2.
16. medac. Fachinformation Bleomedac®, Stand: Juli 2018. 2018. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), letzter Zugriff: 31.01.2019.
17. cell pharm - STADA Arzneimittel. Fachinformation BLEO-cell® Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, Stand: Februar 2014. 2014. Available from: <http://fachinformation.srz.de/pdf/cellpharm/bleo-cellpulverzurherstellungeinerinjektionsl%C3%B6sung.pdf>, letzter Zugriff: 31.01.2019.
18. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan, Stand Januar 2015; 2015. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), letzter Zugriff: 31.01.2019.
19. Lipomed. Fachinformation Dacarbazin Lipomed 200 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung, Stand: Juni 2014. 2014. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), letzter Zugriff: 31.01.2019.
20. Lipomed. Fachinformation Dacarbazin Lipomed 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung, Stand: August 2017. 2017. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), letzter Zugriff 31.01.2019.
21. Bendalis. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Bendalis 2 mg/ml Injektionslösung, Stand: Mai 2014. 2014. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), letzter Zugriff 31.01.2019.
22. Hikma Pharma GmbH. Fachinformation Ribodoxo®, Stand August 2018; 2018. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), letzter Zugriff 31.01.2019.
23. TEVA. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: Mai 2016. 2016a. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), letzter Zugriff: 31.01.2019.
24. medac. Fachinformation Adrimedac® 2 mg/ml Infusionslösung, Stand: September 2013. 2013. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), letzter Zugriff 31.01.2019.
25. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation ETOPOPHOS, Stand August 2018. 2018.
26. Dermapharm. Fachinformation Dermosolon, Stand: Oktober 2017. 2017. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), letzter Zugriff 31.01.2019.
27. mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation Prednisolon JENAPHARM®, Stand: Juni 2018. 2018.
28. acis Arzneimittel. Fachinformation Prednisolon acis®, Stand: April 2017. 2017.
29. mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation Cutason®, Stand: September 2017 2017.
30. MERCK. Fachinformation Decortin® Tabletten, Stand: September 2017. 2017. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), letzter Zugriff 31.01.2019.
31. Leadiant GmbH. Fachinformation Natulan, Februar 2018. 2018. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), letzter Zugriff 31.01.2018.
32. TEVA. Fachinformation Vinblastinsulfat Teva® 1 mg/ml Injektionslösung, Stand: September 2016. 2016b. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), letzter Zugriff: 31.01.2019.
33. TEVA. Fachinformation Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg / ml Injektionslösung, Stand: März 2016. 2016c. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), letzter Zugriff: 31.01.2019.
34. Fresenius Kabi. Fachinformation Gemcitabin Kabi 38 mg/ml, Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand Januar 2015 2015. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), letzter Zugriff 31.01.2019.
35. BC Cancer Agency Cancer Drug Manual. Datenblatt Mechlorethamine, Stand Mai 2007. 2007.
36. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Onkotrone, Stand Oktober 2017. 2017. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), letzter Zugriff 31.01.2019.

37. ratiopharm GmbH. Fachinformation Vinorelbin-ratiopharm® 10 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand Mai 2017. 2017. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), letzter Zugriff: 31.01.2019.
38. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*. 2012;379(9828):1791-9.
39. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2386-95.
40. Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dörken B, Ludwig W-D, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(27):4548-54.
41. Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018.
42. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guideline - Hodgkin Lymphoma - Version 3.2018 - April 16, 2018. 2018. Available from: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
43. European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; ADCETRIS 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand Februar 2019. 2019. p. 1-63.