

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®)

Takeda GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 04.06.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Brentuximab Vedotin.... 7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
cAC10	Chimärer anti-CD30-Antikörper
AITL	Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom
CD30	Cluster of Differentiation 30
CHP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom
CTCL	Kutanes T-Zell-Lymphom
DNS	Desoxyribonukleinsäure
HRS-Zelle	Hodgkin Reed-Sternberg-Zelle
INN	International Nonproprietary Name
MMAE	Monomethyl-Auristatin E
pcALCL	Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom
PTCL	Peripheres T-Zell-Lymphom
PTCL-NOS	PTCL, nicht weiter spezifiziert (not otherwise specified)
PZN	Pharmazentralnummer
sALCL	Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom

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

Wirkstoff:	Brentuximab Vedotin
Handelsname:	ADCETRIS®
ATC-Code:	L01XC12

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.

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 selektiv innerhalb von CD30-tragenden Tumorzellen ein Zytostatikum freisetzt und damit die 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 G1¹,
- 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 (INN: 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 Aufnahme des Konjugats in die CD30-positiven Zellen enzymatisch durch eine zelluläre Protease vom Antikörper abgespalten und freigesetzt (4, 5). Erst in dieser freien Form kann MMAE seine

¹ Chimäre monoklonale Antikörper sind Antikörper, die mit Hilfe von rekombinanter DNS-Technologie künstlich in tierischen Zellen produziert werden. Im Fall von Brentuximab Vedotin wird der Antikörper in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters produziert (Takeda GmbH, 2020 [Fachinformation ADCETRIS®]).

zytotoxische Wirkung entfalten. Nach 10-tägiger Inkubation des Wirkstoffkomplexes im menschlichen Plasma werden dagegen nur 2 % des 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).

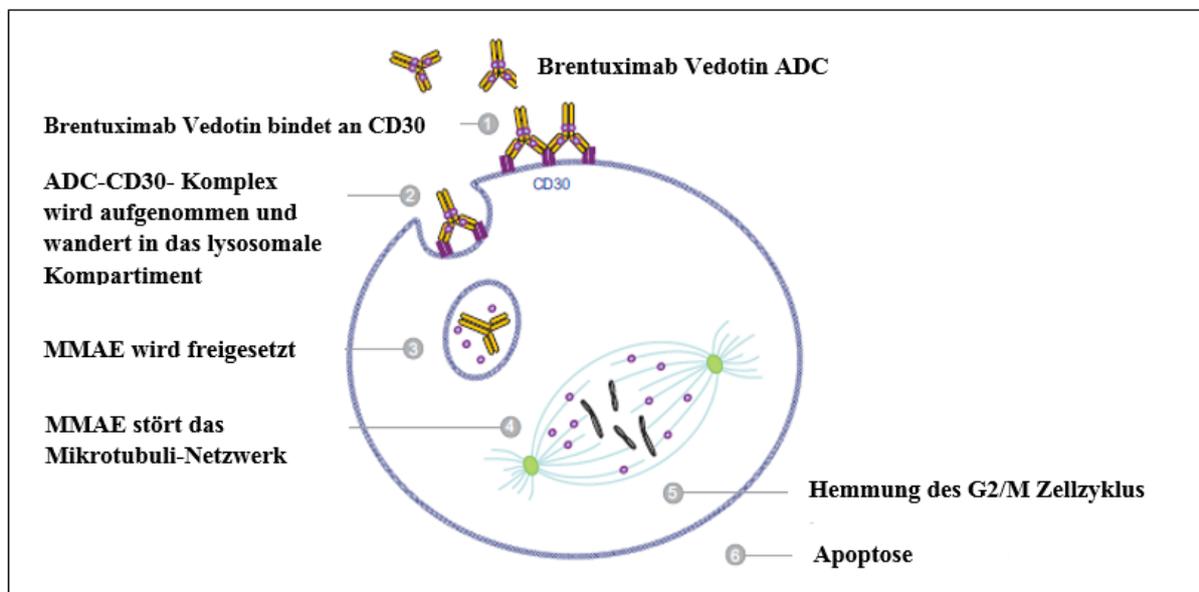


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Brentuximab Vedotin

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).

CD30 wird von zahlreichen Lymphomen exprimiert, darunter auch vielen PTLC-Entitäten. Die CD30-Expression ist für das bewertungsgegenständliche systemische anaplastisch großzellige Lymphom (sALCL) charakteristisch. Das primär kutane anaplastische großzellige Lymphom (pcALCL) exprimiert ebenso fakultativ CD30 (10, 11). Auch die malignen HRS-Zellen des klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) exprimieren typischerweise CD30 (1, 12). Kutane T-

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zell-Lymphome (CTCL) wie Mycosis fungoides sind ebenfalls häufig CD30-positiv (10). PTCL-NOS sind in etwa der Hälfte der Fälle CD30-positiv (13). Auch bei Patienten mit AITL wird in etwa der Hälfte der Fälle über eine CD30-Expression berichtet (14).

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

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

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)“ (**Anwendungsgebiet E**).

Das vorliegende Dossier (**Anwendungsgebiet F**) bezieht sich auf das Anwendungsgebiet: „ADCETRIS wird in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) angewendet (siehe Abschnitt 5.1).“

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: 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 ^a
ADCETRIS wird in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) angewendet (siehe Abschnitt 5.1).	ja	12.05.2020	F
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben aus Tabelle 2-3 sind der Fachinformation von Brentuximab Vedotin entnommen (Stand: Mai 2020) (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 2-4 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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
ADCETRIS [®] 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 [®] wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (sALCL).	25.10.2012
ADCETRIS [®] 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 [®] 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
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).	06.02.2019

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 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 2-4 sind der Fachinformation von Brentuximab Vedotin entnommen (Stand: Mai 2020) (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, 15).

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

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: Mai 2020. 2020.
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. Shustov A, Soma L. Anaplastic Large Cell Lymphoma: Contemporary Concepts and Optimal Management. *Cancer treatment and research*. 2019;176:127-44.
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. Oluwasanjo A, Kartan S, Johnson W, Alpdogan O, Gru A, Mishra A, et al. Peripheral T-Cell Lymphoma, not Otherwise Specified (PTCL-NOS). In: Querfeld C, Zain J, Rosen ST, editors. *T-Cell and NK-Cell Lymphomas: From Biology to Novel Therapies*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 83-98.
14. Hsi ED, Horwitz SM, Carson KR, Pinter-Brown LC, Rosen ST, Pro B, et al. Analysis of Peripheral T-cell Lymphoma Diagnostic Workup in the United States. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(4):193-200.
15. European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; ADCETRIS 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand Mai 2020. 2020. p. 1-63.