

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brentuximabvedotin (ADCETRIS[®])

Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 31.10.2012

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	5
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	30
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	32
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Brentuximabvedotin (Takeda Pharma, nur für den internen Gebrauch).....	8
Abbildung 2: Brentuximabvedotin im Therapiealgorithmus für das Hodgkin-Lymphom	19
Abbildung 3: Brentuximabvedotin im Therapiealgorithmus für das sALCL	20

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	Antibody Drug Conjugate (Antikörper-Wirkstoff-Konjugat)
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase (Anaplastische Lymphomkinase)
ASCT	Autological Stem Cell Transplantation (autologe Stammzelltransplantation)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	Body Mass Index
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CR	Complete Remission (Komplette Remission)
DOR	Duration of Objective Response (Dauer des objektiven Ansprechens)
EMA	European Medicines Agency
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HL	Hodgkin-Lymphom
HRS	Hodgkin-Reed-Sternberg
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MMAE	Monomethyl-Auristatin E
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrate)
PFS	Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PML	Progressive Multifokale Leukenzephalopathie
PTCL	Peripheral T-Cell Lymphoma (periphere T-Zell-Lymphome)
r/r	rezidiert oder refraktär
sALCL	Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma (Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom)
SCT	Stem Cell Transplantation (Stammzelltransplantation)
UE	Unerwünschtes Ereignis

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG
Anschrift:	Jägerstrasse 27 10117 Berlin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

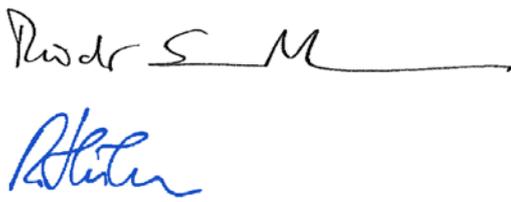
Name:	1. Rüdiger Sandtmann 2. Dr. Reinhold Hübner
Position:	1. Leiter Market Access und Gesundheitsökonomie, Abteilung Medizin 2. Medizinischer Leiter
Adresse:	Jägerstrasse 27 10117 Berlin
Telefon:	1. 030/206277-0 2. 030/206277-190
Fax:	1. 030/206277-222 2. 030/206277-9190
E-Mail:	1. Ruediger.Sandtmann@Takeda.com 2. Reinhold.Huebner@Takeda.com
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd.
Anschrift:	61 Aldwych London WC2B 4AE Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Brentuximabvedotin
Markenname:	ADCETRIS®
ATC-Code:	L01XC12

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Brentuximabvedotin ist ein neuer, innovativer Wirkstoffkomplex (antibody-drug conjugate, ADC) mit zielgerichteter antineoplastischer Wirksamkeit.

Der antimikrotubuläre Wirkstoff Monomethyl-Auristatin E (MMAE), ein synthetisches Zytostatikum, ist über die Aminosäuren Valin (v) und Citrullin (c) kovalent an den monoklonalen anti-CD30-Antikörper cAC10 gebunden. Gemeinsam bilden beide das ADC cAC10-vcMMAE.

Das hoch zytotoxische MMAE wird mit Hilfe des Antikörpers zielgerichtet zu den CD30-positiven Zellen des klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) oder des systemischen anaplastischen großzelligen Lymphoms (sALCL) transportiert. Nach Aufnahme in die Zelle wird das ADC durch eine zelluläre Protease gespalten und MMAE freigesetzt. Erst in seiner freien Form entfaltet MMAE seine zytotoxische Wirkung in den Tumorzellen.

MMAE blockiert die Polymerisation von Tubulin und hemmt dadurch die G2/M-Phase des Zellzyklus. Dadurch führt Brentuximabvedotin in CD30-positiven Zellen zielgerichtet einen programmierten Zelltod (Apoptose) herbei.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

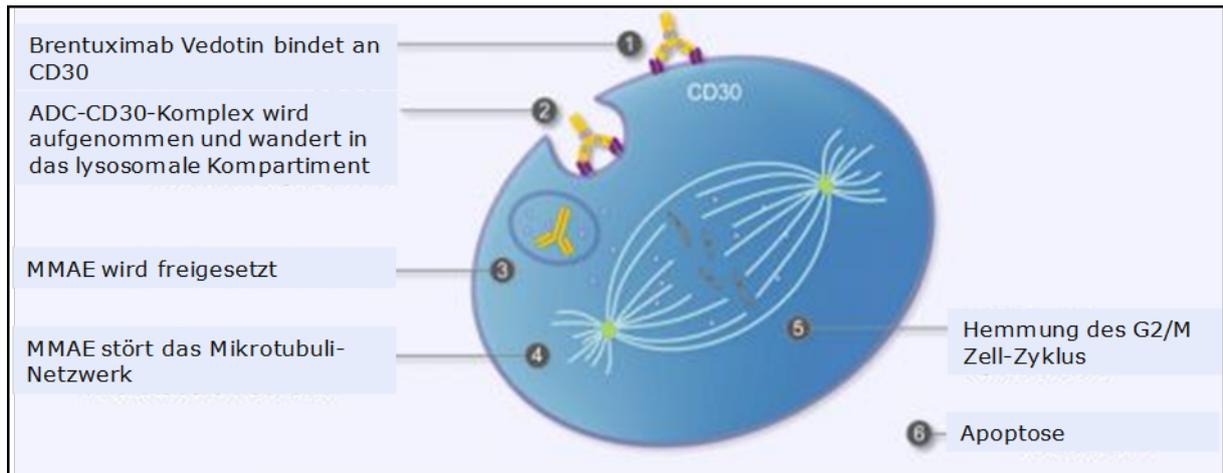


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Brentuximabvedotin (Takeda Pharma, nur für den internen Gebrauch).

Da das hoch zytotoxische MMAE direkt zum Tumor transportiert und erst im Zellinneren freigesetzt wird, wird Antigen-negatives, gesundes Gewebe nicht angegriffen und somit die systemische Toxizität von Brentuximabvedotin begrenzt, während seine therapeutische Aktivität auf den Tumor fokussiert ist.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
RIS wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL): <ol style="list-style-type: none"> 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. 	25.10.2012	A
ADCETRIS wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (sALCL).	25.10.2012	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Rezidiertes oder refraktäres CD30+ Hodgkin-Lymphom	Vergleichstherapie konnte auf der Basis der Zulassungsstudie nicht benannt werden*
B	Rezidiertes oder refraktäres systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom	Vergleichstherapie konnte auf der Basis der Zulassungsstudie nicht benannt werden*

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung
b: * Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs.1 Satz 10 Halbs. 2 SGBV), G-BA Schreiben an Takeda vom 12.04.2012.
Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, sind die Studien heranzuziehen, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht. Die Zulassungsstudien zu Brentuximabvedotin waren nicht kontrollierte einarmige Studien und beinhalteten somit keine Vergleichstherapie.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

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). Brentuximabvedotin ist das einzige in Deutschland zugelassene Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (r/r CD30+ HL) nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt.

Die Anerkennung als Arzneimittel für seltene Leiden in Anwendungsgebiet B erfolgte am 15.01.2009 und wurde am 13.09.2012 bestätigt „for the treatment of anaplastic large cell lymphoma“ (EU/3/08/595). Bei Brentuximabvedotin handelt es sich um das erste zugelassene Arzneimittel für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (r/r sALCL).

Die Verpflichtung zur Darstellung des medizinischen Nutzens und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entfällt für Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs). Es ist das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen. Die Zulassung von Brentuximabvedotin erfolgte ausschließlich auf der Basis nicht kontrollierter einarmiger Studien, wodurch keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt werden kann. Um den Wert von Brentuximabvedotin in der Therapie des r/r HL und sALCL darzustellen, wird in diesem Dossier versucht, die Therapiemöglichkeiten in beiden Anwendungsgebieten umfassend darzustellen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Im folgenden Abschnitt sollen die Hintergründe der Zulassung und die Beweggründe des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) erläutert werden, Brentuximabvedotin aufgrund der von Takeda Pharma zur Verfügung gestellten Daten zur Zulassung zu empfehlen.

Das klassische HL ist bei vielen Patienten gut mit einer Kombinationschemotherapie behandelbar, ca. 30% der Patienten erleiden jedoch ein Rezidiv oder sind refraktär. Für diese Gruppe ist die nächste Option eine Salvagetherapie, d.h. eine weitere Kombinationschemotherapie. Falls diese zu einer Remission führt, wird eine Hochdosischemotherapie (HDCT) mit anschließender ASCT mit einer 50%igen Heilungschance durchgeführt.

Ein Problemkollektiv stellen solche Patienten dar, die nach einer ASCT wieder rezidivieren, und solche Patienten, für die eine ASCT nicht in Frage kommt. Für Patienten mit einem r/r CD30+ HL gibt es keine Therapieempfehlung und keine Standardtherapie. Anwendungsgebiet A umfasst Patienten mit Progression oder Rezidiv nach ASCT (Therapiesituation A1) und Patienten, die nicht genügend auf eine Salvagetherapie ansprechen, um eine Stammzelltransplantation (SCT) erhalten zu können, sowie Patienten, für die eine ASCT aufgrund von Komorbiditäten, fortgeschrittenem Alter oder aus anderen Gründen kontraindiziert ist (Therapiesituation A2). Das CHMP hat neben Fallberichten der Patientengruppe A2 auch eine biologische Begründung gefordert, die es erlaubt, die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der pivotalen Studie auf diese Patientengruppe zu extrapolieren (siehe unten).

Das Therapieziel bei Patienten mit r/r CD30+ HL ist eine möglichst dauerhafte Remission, um Patienten eine ASCT oder eine allogene SCT zu ermöglichen oder, falls dies nicht möglich ist, die Patienten so lange wie möglich in Remission zu halten.

Das ALCL gehört zu der Gruppe der peripheren T-Zell-Lymphome (Peripheral T-Cell Lymphoma, PTCL), die aus einer sehr heterogenen Gruppe sehr seltener und aggressiver

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

lymphoider Erkrankungen besteht. Das ALCL ist charakterisiert durch die Expression des CD30-Antigens. Eine kutane Form des ALCL wird von der systemischen Form unterschieden. Nur für letztere ist Brentuximabvedotin zugelassen.

Das sALCL ist ein aggressiver Subtyp der PTCL und umfasst ungefähr 2-3% aller lymphoiden Neoplasien. Eine hohe klinische und prognostische Bedeutung hat beim ALCL die Expression der Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK). Das ALK-positive und das ALK-negative sALCL sind aggressive Tumore, die sich klinisch und prognostisch voneinander unterscheiden. Das ALK-negative sALCL zeichnet sich durch eine höhere Behandlungsresistenz und eine schlechtere Prognose aus. Ein weiterer negativer prognostischer Faktor ist das Vorhandensein einer B-Symptomatik (Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsabnahme) vor der Behandlung. Bei Erstdiagnose zeigen die meisten Patienten mit sALCL eine B-Symptomatik.

Etwa 40-64% der ALCL-Patienten entwickeln innerhalb von 5 Jahren ein Rezidiv nach Erstlinientherapie. Gewöhnlich ist die rezidierte Erkrankung resistent gegenüber konventionellen Kombinationschemotherapien. Mit einer HDCT und ASCT kann bei 30-40% der Patienten mit einem Rezidiv bzw. einer therapierefraktären Erkrankung eine Langzeit-Remission erreicht werden, aber mehr als 50% der Patienten rezidivieren nach einer ASCT erneut.

Das Therapieziel für refraktäre Patienten und Patienten mit Rezidiv nach ASCT besteht darin, durch eine weitere Kombinationschemotherapie eine Remission einzuleiten und damit eine allogene SCT oder, in einzelnen Fällen, eine erneute ASCT zu ermöglichen. Patienten, die für eine SCT nicht geeignet sind, sollen durch Brentuximabvedotin entweder transplantierbar werden oder es soll ihnen eine möglichst dauerhafte Remission ermöglicht werden.

Am 19. August 2011 erteilte die amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) ein Accelerated Approval (beschleunigte Zulassung) für Brentuximabvedotin (ADCETRIS for Injection, Seattle Genetics, Inc.) für die beiden Indikationen r/r HL und sALCL.

Die Positive Opinion des CHMP für ein Conditional Marketing Approval wurde am 19. Juli 2012 mit folgender Begründung erteilt: Bei dem günstigen Nutzen-Risiko-Profil ist die Option, eine komplette Remission (Complete Remission, CR) und eine (weitere) Option für eine eventuell heilende 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 der Tatsache ergibt, dass zusätzliche Daten benötigt werden.

Da die physiologische Expression von CD30 auf aktivierte B-Zellen, T-Zellen, sowie eosinophile Granulozyten beschränkt ist, eignet sich CD30 für eine therapeutische Intervention. Durch die gezielte Freisetzung des Zytotoxins in den CD30-positiven Hodgkin-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und Reed-Sternberg-Zellen (HRS) beim HL bzw. den CD30-positiven Hallmark-Zellen beim sALCL wird eine spezifische, zielgenaue und nebenwirkungsarme Therapie ermöglicht.

Durch den auf CD30 gerichteten Wirkmechanismus ist Brentuximabvedotin in der Lage, Chemotherapie-Resistenzen zu überwinden, da CD30 gleichbleibend bei Patienten exprimiert wird, die refraktär auf Kombinationschemotherapien sind, ungeachtet dem vorherigen Transplantationsstatus. Die Verwendung bei Patienten mit r/r klassischem HL und sALCL, mit und ohne vorausgegangener ASCT, kann wie folgt biologisch begründet werden:

- der auf CD30 gerichtete Wirkmechanismus von Brentuximabvedotin,
- die fortgesetzte Expression von CD30 im Verlauf einer klassischen HL- oder sALCL-Erkrankung und bei unterschiedlichen Vortherapien, sowie
- die klinische Evidenz für eine Wirkung in zwei CD30-positiven malignen Erkrankungen nach verschiedenen vorausgegangenen Therapielinien.

Nach Kapitel 5 § 12 Nr. 1 VerfO gilt der Zusatznutzen bei Arzneimittel für seltene Leiden auf Grundlage der Zulassung und der sie begründenden Studien als belegt. Nachweise über den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 SGB V).

Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind auch für Orphan Drugs gefordert. Um dem G-BA die Möglichkeit zu geben, ein besseres Verständnis der Datenbasis für die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens zu erlangen, wurden über die gesetzlichen Anforderungen hinaus in Modul 4 Angaben zu den Abschnitten 4.3.2 ff gemacht. Die Ergebnisse, die das Ausmaß des Zusatznutzens begründen, finden sich in Abschnitt 1.6.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Rezidiertes oder refraktäres CD30+ Hodgkin-Lymphom	Ja (Der Zusatznutzen von Arzneimitteln für seltene Leiden gilt auf der Grundlage der Zulassung als belegt (§ 35a Abs. 1 SGBV).
B	Rezidiertes oder refraktäres systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom	Ja (Der Zusatznutzen von Arzneimitteln für seltene Leiden gilt auf der Grundlage der Zulassung als belegt (§ 35a Abs. 1 SGBV).
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Es sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutischer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Abschnitt 1.6.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Anwendungsgebiet A

Das HL ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems. Das klassische HL ist ein monoklonales B-Zell-Lymphom, das sich durch das Vorkommen von HRS-Zellen auszeichnet. Diese neoplastischen Zellen exprimieren das CD30-Antigen.

Bei etwa 15% aller Lymphome handelt es sich um ein HL. Das HL gehört zu den seltenen Krebserkrankungen. In Deutschland erkranken daran jährlich 1.981 bis 2.080 Menschen. Das HL ist trotz seiner Seltenheit eine der häufigsten malignen Erkrankungen im jungen Erwachsenenalter.

Für Patienten mit r/r CD30+ HL nach einer ASCT ist kein Standard definiert. Für Patienten mit einem Rezidiv nach einer ASCT kann eine weitere ASCT oder eine allogene SCT in Frage kommen. Die Leitlinien empfehlen in diesem Fall eine palliative Behandlung (Polychemotherapie, Strahlentherapie) sowie Best Supportive Care (z.B. adäquate Schmerztherapie).

Obwohl sich das Überleben von HL-Patienten in den letzten Jahrzehnten vor allem durch Verbesserung der Erstlinientherapien deutlich verbessert hat, ist auch zum heutigen Zeitpunkt die Prognose für r/r HL-Patienten immer noch schlecht. Derzeit gibt es nur wenige alternative therapeutische Ansätze, die hohe Toxizitäts- und Mortalitätsraten aufweisen.

Die Zielpopulation umfasst gemäß Zulassung erwachsene Patienten mit r/r CD30+ 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.

Anwendungsgebiet B

Das sALCL gehört zu den aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) und ist ein Subtyp der PTCLs. Das ALCL ist charakterisiert durch die Expression des CD30-Antigens und zum Teil durch eine Überexpression der ALK. Auf Basis der Expression der ALK wird das ALCL als ALK-positives und ALK-negatives ALCL klassifiziert. Ob die bessere Prognose von ALK-positiven Lymphom-Patienten auch für rezidierte Tumore zutrifft, ist bislang nicht ausreichend untersucht.

In Deutschland erkranken jährlich etwa 13.700 bis 14.200 Personen neu an NHL. Das ALCL hat einen Anteil von 2-3% an allen Patienten mit NHL.

Für Patienten mit r/r sALCL ist derzeit weder in Deutschland noch international ein Therapiestandard definiert. Vielmehr empfehlen internationale Leitlinien und Experten der „Deutschen Studiengruppe hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome“ eine patientenindividualisierte Therapie und möglichst den Einschluss in eine klinische Studie. Als Behandlungsoptionen bei chemosensitiven Tumoren kommen die ASCT oder die allogene SCT zur Anwendung. Weitere Therapieoptionen bestehen in der Chemotherapie, ggf. kombiniert mit Bestrahlung, der palliativen Behandlung oder Best Supportive Care.

Zu den vorhanden therapeutischen Behandlungsmöglichkeiten liegt wenig Evidenz vor; die Therapien sind für Patienten mit hohem Risiko (Toxizität, Mortalität) und oft unklarem Nutzen verbunden. Häufig kommen nur noch die palliative Behandlung und Best Supportive Care zur Anwendung.

Die Zielpopulation umfasst gemäß Zulassung erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (r/r sALCL).

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Therapeutischer Bedarf im Anwendungsgebiet A

In der Drittlinientherapie des r/r HL existieren keine standardisierten Therapieempfehlungen. Für Patienten, die für eine weitere SCT geeignet sind (A1), kommen die ASCT und die allogene SCT in Frage. Voraussetzung für beide Formen der SCT ist das Erreichen einer Remission durch die vorangehende Salvagetherapie, was mit den vorhandenen Therapien oft unmöglich ist. Zudem hängt der Erfolg der SCT stark vom Ausmaß der Remission, dem Zeitpunkt des Rezidivs, sowie vom Alter und Allgemeinzustand des Patienten ab. Für chemoresistente Patienten und Patienten, bei denen nach Transplantation erneut ein Rezidiv auftritt, besteht der dringende Bedarf an neuen Therapien, um diese Patienten in eine möglichst dauerhafte Remission zu bringen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten, die für eine weitere SCT ungeeignet sind (A2), können derzeit nur durch eine palliative Behandlung (Mono- oder Polychemotherapie, z.B. Gemcitabin, Vinca-Alkaloide allein oder in Kombination mit Steroiden) sowie Best Supportive Care versorgt werden. Da diese Behandlungen lediglich der Linderung der Symptome dienen, besteht der Bedarf an neuen Therapien, die diese Patienten in Remission bringen, um ihnen die Möglichkeit einer ASCT als kurative Maßnahme zu eröffnen, oder zumindest die Chance auf ein längeres Überleben zu bieten.

Brentuximabvedotin greift spezifisch die CD30 exprimierenden Tumorzellen an und ermöglicht somit die gezielte Behandlung des klassischen r/r CD30+ HL. Aus den Ergebnissen der Zulassungsstudie (A1) konnten eine mediane Überlebenszeit von 27 Monaten und ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 5,6 Monaten nach Gabe von Brentuximabvedotin abgeleitet werden. Das CHMP bestätigte nach Sichtung der eingereichten Fallberichte (A2), dass Brentuximabvedotin den Patienten, die für eine ASCT nicht geeignet sind, eine Chance von 1:5 für eine SCT bietet, was für den betroffenen Patienten eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einer potentiellen Heilungschance bedeutet (Abbildung 2).

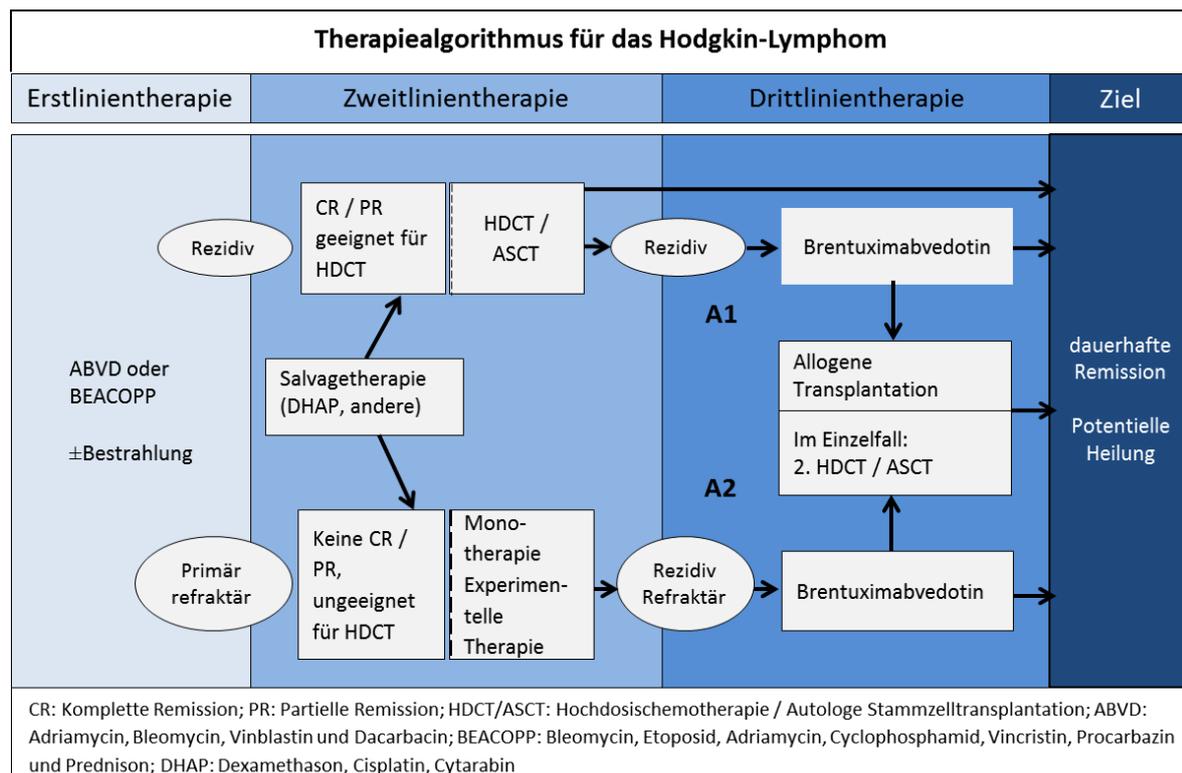


Abbildung 2: Brentuximabvedotin im Therapiealgorithmus für das Hodgkin-Lymphom

Therapeutischer Bedarf im Anwendungsgebiet B

Für die Therapie des r/r sALCL (Anwendungsgebiet B) wird generell der Einschluss in eine klinische Studie empfohlen, da die bisherigen Erkenntnisse nicht ausreichen, um eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapieempfehlung abzugeben. Nach Versagen der Erstlinientherapie wird eine SCT empfohlen. Für Patienten, die nicht für eine SCT geeignet sind, kommt die Chemotherapie, ggf. kombiniert mit einer Radiotherapie, in Betracht. Weitere Optionen sind eine palliative Behandlung oder Best Supportive Care.

Brentuximabvedotin ist die erste zielgerichtete antineoplastische Therapie im Anwendungsgebiet B. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie der Phase II mit 58 Patienten zeigen eine objektive Gesamtansprechrates von 86% und eine komplette Remissionsrate von 59%. Das geschätzte mediane 12-Monats-Gesamtüberleben lag bei 70%. Brentuximabvedotin kann Patienten mit fortgeschrittener lebensbedrohlicher Erkrankung, die bereits extrem stark mit den unterschiedlichsten Kombinationsregimen vorbehandelt sind, die Option auf eine ASCT oder allogenen SCT mit Heilungspotential eröffnen, und Patienten, für die diese Behandlungsmöglichkeiten nicht in Frage kommen, eine dauerhafte Remission ermöglichen (Abbildung 3).

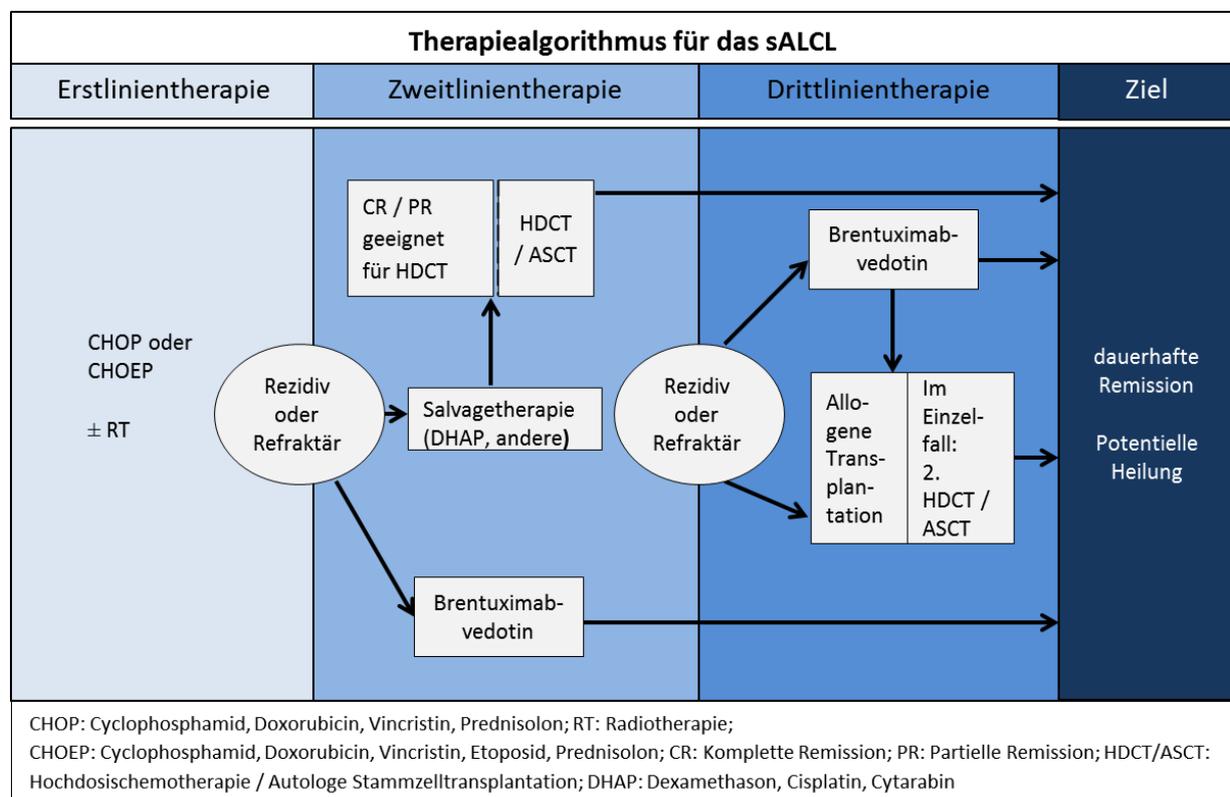


Abbildung 3: Brentuximabvedotin im Therapiealgorithmus für das sALCL

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	rezidiertes oder refraktäres CD30+ Hodgkin-Lymphom	140 (Spannweite: 59-258)
B	rezidiertes oder refraktäres systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom	37 (Spannweite: 15-73)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Mit der Zulassung von Brentuximabvedotin als Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drug) (Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999) gilt der Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V per Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien und der zur Zulassung vorgelegten Daten bewertet.

Das Ausmaß des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet A wird für Patienten mit r/r CD30+ HL nach ASCT auf Grundlage der Zulassungsstudie SG035-0003, einer einarmigen, offenen, multizentrischen Phase II Studie begründet (Therapiesituation A1).

Für ASCT-naive Patienten lag der Zulassung eine Auswertung von Phase I Dosis-Eskalations- und klinisch-pharmakologischen Studien und dem Named Patient Program zugrunde (Therapiesituation A2). Diese Patienten waren vor der Behandlung für eine ASCT nicht geeignet und erhielten Brentuximabvedotin in unterschiedlichen Dosierungen, wobei 41 der insgesamt 59 Patienten mit der Standarddosis von 1,8 mg/kg alle drei Wochen behandelt wurden.

Für Anwendungsgebiet B, dem sALCL, wird das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassungsstudie SG035-0004, einer einarmigen, offenen, multizentrischen Phase II Studie, begründet.

Wie auch das IQWiG im Berichtsplan über die „Allogene Stammzelltransplantation mit nicht verwandtem Spender bei der Indikation Hodgkin-Lymphom“ feststellt, liefern randomisierte kontrollierte Studien zwar zuverlässige Ergebnisse, dennoch ist deren Anwendung bei seltenen Indikationen häufig nicht durchführbar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Inzidenzraten beim r/r CD30+ HL und r/r ALCL sind sehr niedrig. Hierin ist unter anderem begründet, warum auch bei der bibliografischen Literaturrecherche keine randomisierte klinische Studie identifiziert werden konnte.

Wie schon in Abschnitt 1.5 dargelegt, wurde die Positive Opinion des CHMP für ein Conditional Marketing Approval am 19. Juli 2012 mit folgender Begründung erteilt: Bei dem günstigen Nutzen-Risiko-Profil ist die Option, eine CR und eine (weitere) Option für eine eventuell heilende 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 der Tatsache ergibt, dass zusätzliche Daten benötigt werden.

Ausmaß des Zusatznutzen für beide Anwendungsbereiche

Durch Brentuximabvedotin wird extrem stark vorbehandelten Patienten mit einer fortgeschrittenen schweren malignen Erkrankung, für die sonst nur palliative Maßnahmen zur Verfügung stehen, erstmalig eine medikamentöse Behandlungsoption mit einer bisher nicht erreichten Wirksamkeit und geringer Toxizität zur Verfügung gestellt.

Patienten beider Anwendungsgebiete können durch die Behandlung mit Brentuximabvedotin in eine langfristige Remission gelangen oder sich für eine kurative Behandlungsmöglichkeit, eine heilende ASCT oder eine allogene SCT, qualifizieren. Die Bereitstellung dieser Behandlungsmöglichkeit in beiden lebensbedrohlichen Indikationen stellt aus Sicht von Takeda Pharma einen **erheblichen Zusatznutzen** für Patienten mit einem r/r CD30+HL und sALCL dar (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4.4).

Durch die innovative, zielgerichtete antineoplastische Wirkungsweise von Brentuximabvedotin werden in beiden Anwendungsgebieten die CD30 exprimierenden Tumorzellen hocheffektiv und spezifisch abgetötet. Durch den Wirkmechanismus sind die hohe Wirksamkeit und die vergleichsweise gute Verträglichkeit von Brentuximabvedotin zu erklären.

Aufgrund der Stärke des Effektes von Brentuximabvedotin hinsichtlich des Gesamtüberlebens, des PFS und des Ansprechens des Lymphoms, aufgrund der Konsistenz der beobachteten Ergebnisse über Subgruppen hinweg, sowie aufgrund der vorhandenen biologischen Plausibilität lässt sich ein Nutzenbeleg auch auf der Basis unkontrollierter Studien ableiten („Dramatischer Effekt“ nach IQWiG Methodenpapier).

Die Beurteilung des Ausmaßes als „erheblich“ gründet auf

- dem bislang ungedeckten medizinischen Bedarf bei der Behandlung von Patienten mit r/r CD30+ HL und sALCL
- der innovativen, zielgerichteten antineoplastischen Wirkungsweise von Brentuximabvedotin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- den eindeutigen Resultaten der zur Zulassung vorgelegten Daten zu Brentuximabvedotin auch im Kontext historischer Vergleiche
- der Konstanz der Effekte von Brentuximabvedotin auch für Subgruppen mit ungünstiger Prognose, mit hoher klinischer Relevanz (Subgruppenanalysen bezüglich prognostischer Faktoren)
- der Unabhängigkeit vom Therapieerfolg (gemessen am PFS) der Vorbehandlung (intraindividueller Vergleich)
- der guten Verträglichkeit, insbesondere in dieser massiv vorbehandelten Patientenpopulation

Anwendungsgebiet A

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin ist, gemessen an einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer, als „erheblich“ einzustufen. Eine Übersicht über die möglichen Therapieoptionen sowie ein historischer Vergleich zu Gemcitabin und Kombinationstherapien mit Gemcitabin wurden verwendet, um die überzeugenden Ergebnisse von Brentuximabvedotin in einen Kontext zu stellen und Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens zu ermöglichen.

Der erhebliche Zusatznutzen bei Patienten mit r/r CD30+ HL begründet sich wie folgt.

Mortalität

Zum Zeitpunkt der letzten Analyse (02. April 2012), waren 58 der 102 r/r HL-Patienten der Studie SG035-0003 mit vorangegangener ASCT am Leben, zwei lost to follow up und 40 verstorben. Der Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane Überlebenszeit wurde noch nicht erreicht (95%-KI: [27; -]). Zum Zeitpunkt der Analyse für das Addendum des Studienberichts (Oktober 2011) wurde mit Kaplan-Meier-Methodik ein medianes Gesamtüberleben von 27 Monaten geschätzt (95%-KI: [23,9; -]). Ein Review der aktuellen Literatur zu Therapieoptionen im Anwendungsgebiet A ergab für keine der Behandlungsalternativen eine mediane Überlebenszeit vergleichbarer Länge. Takeda Pharma sieht somit in Brentuximabvedotin ein Medikament mit einem erheblichen therapeutischen Zusatznutzen für Patienten mit r/r CD30+ HL nach ASCT im Sinne einer Verlängerung des Überlebens.

Darüber hinaus steht eine umfangreiche retrospektive Erhebung zum Überleben und zum Auftreten von Rezidiven nach ASCT aus einem internationalen Patientenregister zur Verfügung. 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. Unter Nutzung aller zur Verfügung stehenden Therapien konnte bei diesem Patientenkollektiv eine mediane Überlebenszeit nach ASCT von 1,3 Jahren beobachtet werden. Dem gegenüber steht eine mediane Überlebenszeit der Patienten aus der Studie SG035-0003 von 2,25 Jahren (27 Monate) unter einer Behandlung mit Brentuximabvedotin.

Remission

Neben der verbesserten Überlebenswahrscheinlichkeit haben r/r CD30+HL-Patienten nach ASCT eine Chance von 33% (95% KI: [24,3, 43,4]), eine CR und damit eine Option für eine möglicherweise kurative SCT zu erreichen; diese Chance ist somit höher als die entsprechende Rate im historischen Vergleich (15%; 95% KI: [6,5, 23,5]). Auch das CHMP sah darin einen bedeutenden Nutzen. 75% der r/r HL-post-ASCT-Patienten erreichten mit Brentuximabvedotin zumindest eine partielle Remission.

Bei ASCT-naiven Patienten (Therapiesituation A2) lag die Rate der kompletten Remission mit 23% unter der der Patienten mit vorangegangenen ASCT; Takeda Pharma sieht aber ebenso wie das CHMP einen erheblichen therapeutisch relevanten Zusatznutzen. Insbesondere die Zahl der Patienten, die nach Behandlung mit Brentuximabvedotin nicht nur eine Eignung für eine SCT erreichten, sondern auch tatsächlich diese möglicherweise lebensrettende Intervention erhielten, war hoch und ist als erheblicher Zusatznutzen in einer Population zu werten, die ansonsten kaum Behandlungsalternativen hat. Das CHMP bestätigt nach Sichtung der eingereichten Fallberichte, dass durch Brentuximabvedotin in Remission geführte Patienten, die für eine ASCT nicht geeignet sind, eine Chance 1:5 für eine SCT bietet, was für den betroffenen Patienten eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einer potentielle Heilungschance bedeutet.

Progressionsfreies Überleben

Das mediane PFS von Patienten mit r/r HL nach ASCT betrug unter Brentuximabvedotin 25,1 Wochen. Der intradividuelle Vergleich des PFS, in dem für jeden einzelnen Patienten das PFS unter Brentuximabvedotin in Relation zu PFS unter der vorangegangenen Therapie gesetzt wurde, zeigt, dass das PFS bei dem Großteil der Patienten unter Brentuximabvedotin das PFS der Patienten unter der vorangegangenen Therapie erheblich überschreitet (Hazard Ratio (HR) =0,4; $p < 0,001$ für die Subpopulation der Patienten in Studie SG035-003, die nach ASCT und vor Brentuximabvedotin noch eine weitere systemische Therapie erhalten hatten). Insbesondere zeigt das Ergebnis dieses intraindividuellen Vergleichs, dass der Nutzen von Brentuximabvedotin unabhängig vom Erfolg der vorangegangenen Therapie ist. Dieses Ergebnis hat eine hohe klinische Relevanz für alle mehrfach rezidierten oder refraktären Patienten, die umfangreich und stark vorbehandelt sind.

Subgruppenanalysen von Hochrisikopatienten

Der Therapieerfolg von Brentuximabvedotin ist konstant über die meisten der betrachteten Subgruppen hinweg. Die Stärke des Therapieeffekts gemessen am Ansprechen auf die Therapie war auch bei Patienten mit ungünstiger Prognose (B-Symptomatik, frühes Rezidiv nach ASCT) unvermindert. Unterstützt wird dieses Ergebnis durch die intraindividuellen Vergleiche des PFS zwischen der letzten Therapie vor Brentuximabvedotin und dem PFS unter Brentuximabvedotin. Diese Vergleiche zeigen neben der Überlegenheit beim PFS gegenüber der letzten der bisherigen Behandlungen, dass der Therapieerfolg unabhängig vom Ansprechen auf die Behandlung in der vorangegangenen Therapielinie war. Dieses Ergebnis hat eine hohe klinische Relevanz in einer Population, die extrem stark vorbehandelt ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Konsistenz des Effektes, die vorhandene biologische Plausibilität sowie die Stärke des beobachteten Effekts stärkt die Aussagesicherheit von Nutzensaussagen. Die Ergebnisse von Brentuximabvedotin sind aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet A und insbesondere für Patientengruppen mit ungünstiger Prognose, wie z.B. Patienten mit vorhandener B-Symptomatik oder einer frühen Rezidivierung nach ASCT, von besonderer klinischer Relevanz.

Verträglichkeit

In der Zulassungsstudie zeigten sich unerwünschte Ereignisse (UE) unter Brentuximabvedotin bei Patienten mit r/r CD30+ HL kontrollierbar. Die beiden häufigsten UE waren periphere sensorische Neuropathie (47%) und Müdigkeit (46%). Die drei häufigsten vom Prüfarzt mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebrachten UE waren periphere sensorische Neuropathie (42%), Übelkeit (35%) und Müdigkeit (34%). Alle UE waren durch Anpassung des Behandlungsschemas bzw. durch eine Dosisreduzierung auf 1,2 mg/kg gut beherrschbar. Es traten keine Todesfälle bei Patienten innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis von Brentuximabvedotin auf.

Die gute Verträglichkeit von Brentuximabvedotin lässt sich auf den zielgerichteten Wirkmechanismus zurückführen. Das ADC wird als Ganzes ins Lysosom der Tumorzelle aufgenommen. Erst dort wird das Zytostatikum MMAE enzymatisch durch eine zelluläre Protease abgespalten. Im Serum findet sich daher kaum freies Zytostatikum.

Für das Anwendungsgebiet A ist das Ausmaß des Zusatznutzens für die gesamte Zielpopulation (A1 und A2) erheblich. Die Subgruppenanalysen identifizierten keine Gruppe von Patienten, die keine klinisch relevante Antitumor-Wirkung aufwies. Es gibt keine Patientengruppen mit einem abweichenden Ausmaß des Zusatznutzens in allen betrachteten Subgruppen. Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht daher der Zielpopulation.

Brentuximabvedotin hat aufgrund seiner Effektivität und Verträglichkeit das Potenzial, die Behandlungsmöglichkeiten bei Patienten mit r/r HL dramatisch zu verbessern. In der Zusammenschau der erbrachten Nachweise stellt Takeda Pharma für das Orphan Drug Brentuximabvedotin einen erheblichen Zusatznutzen fest.

Anwendungsgebiet B

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin ist gemessen an der beobachteten Verlängerung der Überlebensdauer als „erheblich“ einzustufen. Eine Übersicht über die möglichen Therapieoptionen sowie ein historischer Vergleich anhand von Therapiestudien, die Patienten im Anwendungsgebiet einschlossen, wurden verwendet, um die Ergebnisse von Brentuximabvedotin in einen Kontext zu stellen und Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens zu ermöglichen.

Der erhebliche Zusatznutzen bei Patienten mit r/r sALCL begründet sich wie folgt.

Mortalität

Die mediane Überlebenszeit der Patienten in Studie SG035-0004 wurde innerhalb der Nachbeobachtungsperiode der Zulassungsstudie noch nicht erreicht, da 37 der 58 Patienten nach 12 Monaten noch am Leben waren. Das geschätzte 12-Monats-Gesamtüberleben der Patienten liegt bei 70%.

Remission

Von den 34 Patienten, die in der Zulassungsstudie zu Brentuximabvedotin eine CR erreichten, waren zum Auswertungszeitpunkt noch 21 Patienten am Leben und ohne Progression, d.h. nur 13 Patienten waren zu diesem Zeitpunkt verstorben oder progredient. Neben der verbesserten Überlebenswahrscheinlichkeit ist die Chance für Patienten, eine CR und damit eine langfristige Remission zu erreichen bzw. in die Lage gebracht zu werden, eine möglicherweise kurative SCT zu erhalten bei 59% (95% KI: [44,9; 71,4]). Eine derart hohe Ansprechrate ist bisher noch nicht für eine Therapie des r/r sALCL beschrieben worden. Als Vergleich zu den Daten der Zulassungsstudie wurde eine Meta-Analyse von 19 Studien mit insgesamt 752 Patienten mit aggressiven r/r NHL durchgeführt, darunter 48 sALCL-Patienten. Die CR-Rate unter Brentuximabvedotin ist signifikant höher als die entsprechende Rate im historischen Vergleich (18%; 95%-KI: [11,3; 24,5]).

Nach Behandlung mit Brentuximabvedotin erhielten insgesamt 16 der 58 Patienten (28%) eine SCT: 8 Patienten erhielten eine autologe und 8 Patienten eine allogene SCT.

Subgruppenanalysen von Hochrisikopatienten

Der Therapieerfolg von Brentuximabvedotin ist wie auch im Anwendungsgebiet A konstant über die meisten der betrachteten Subgruppen hinweg. Die Stärke des Therapieeffekts gemessen am Ansprechen auf die Therapie war auch bei Patienten mit ungünstiger Prognose (B-Symptomatik, frühes Rezidiv nach ASCT, unabhängig vom ALK-Status) unvermindert.

Progressionsfreies Überleben

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit der Patienten in Studie SG035-004 betrug unter Brentuximabvedotin 14,3 Monate (95% KI [6,9; -]), legt man die Beurteilung der Progression durch die zentrale und unabhängige Auswertungsstelle zugrunde. Ein PFS in dieser Größenordnung wurde vom CHMP für die sALCL Patienten als eindrucksvoll bezeichnet. Ein historischer Vergleich ist durch das Fehlen ausreichender und zuverlässiger Daten nur von limitierter Aussagekraft bzw. gänzlich unmöglich.

In einem intraindividuellen Vergleich des PFS unter Brentuximabvedotin gegenüber dem PFS unter der letzten Therapie zeigte sich ein erheblicher Vorteil für Brentuximabvedotin anhand eines PFS von 14,5 Monaten gegenüber 5,9 Monaten unter der letzten der bisherigen Behandlungen (vorwiegend Kombinationstherapie) (HR 0.44, $p < 0.001$). Darüber hinaus zeigte der intraindividuelle Vergleich – konsistent zu den Ergebnissen beim r/r CD30+ HL – dass das PFS unter Brentuximabvedotin unabhängig vom Erfolg der vorangegangenen Therapien ist. Hierin sieht Takeda Pharma, ebenso wie das CHMP, einen bedeutenden therapeutischen Nutzen mit hoher Relevanz für die klinische Praxis.

Verträglichkeit

In der Zulassungsstudie zeigten sich UE unter Brentuximabvedotin bei Patienten mit r/r sALCL gut kontrollierbar. Die häufigsten mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehenden UE waren periphere sensorische Neuropathie (41%), Übelkeit (26%), Diarrhoe (19%) und Neutropenie (17%). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 43% der Patienten auf, wobei 19% dieser Ereignisse in Verbindung mit der Studienmedikation gebracht wurden. Während der Studie sind 19 Patienten verstorben.

Die gute Verträglichkeit von Brentuximabvedotin lässt sich auf den zielgerichteten Wirkmechanismus zurückführen. Das ADC wird als Ganzes ins Lysosom der Tumorzelle aufgenommen. Erst dort wird das Zytostatikum MMAE enzymatisch durch eine zelluläre Protease vom Antikörper abgespalten. Im Serum findet sich daher kaum freies Zytostatikum MMAE.

Für das Anwendungsgebiet B ist das Ausmaß des Zusatznutzens für die gesamte Zielpopulation erheblich. Die Subgruppenanalysen identifizierten keine Gruppe von Patienten, die keine klinisch relevante Antitumor-Wirkung aufwies. Es gibt keine Patientengruppen mit einem abweichenden Ausmaß des Zusatznutzens in allen betrachteten Subgruppen. Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht daher der Zielpopulation.

Brentuximabvedotin hat aufgrund seiner Effektivität und Verträglichkeit das Potenzial, die Behandlungsmöglichkeiten bei Patienten mit r/r sALCL dramatisch zu verbessern. In der Zusammenschau der erbrachten Nachweise stellt Takeda Pharma für das Orphan Drug Brentuximabvedotin einen erheblichen Zusatznutzen fest.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Rezidiertes oder refraktäres CD30+ Hodgkin-Lymphom	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom: 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.	Erheblich	140 (Spannweite: 59-258)
B	Rezidiertes oder refraktäres systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem systemischen anaplastischen großzelligem Lymphom (sALCL)	Erheblich	61 (Spannweite: 15-162)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Rezidiertes oder refraktäres CD30+ Hodgkin-Lymphom	103.219,74 (8 Zyklen)	14.450.763,6 (8 Zyklen) ^{1,5}
		206.439,48 (16 Zyklen)	28.901.527,2 (16 Zyklen) ^{2,5}
B	Rezidiertes oder refraktäres systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom	103.219,74 (8 Zyklen)	3.819.130,38 (8 Zyklen) ^{3,5}
		206.439,48 (16 Zyklen)	7.638.260,76 (16 Zyklen) ^{4,5}
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

¹ 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)

² 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)

³ Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro betragen bei 8 Zyklen für die Untergrenze 1.548.296,1 € und für die Obergrenze 7.535.041,02 € (Spannweite Anzahl Patienten für Berechnung: 15-73)

⁴ Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro betragen bei 16 Zyklen für die Untergrenze 3.096.592,2 € und für die Obergrenze 15.070.082,04 € (Spannweite Anzahl Patienten für Berechnung: 15-73)

⁵ Die durchschnittlich verwendete Zyklenzahl in den Zulassungsstudien war 9,7 (Studie SG035-0003) bzw. 8,2 (Studie SG035-0004)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
18.269.893,98 (8 Zyklen)
36.539.787,96 (16 Zyklen)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Rezidiertes oder refraktäres CD30+ Hodgkin-Lymphom	Erwachsene Patienten mit rezidiertem 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	103.219,74 (8 Zyklen)	14.450.763,6 (8 Zyklen) ^{1,5}
			206.439,48 (16 Zyklen)	28.901.527,2 (16 Zyklen) ^{2,5}
B	Rezidiertes oder refraktäres systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem systemischen anaplastischen großzelligem Lymphom (sALCL)	103.219,74 (8 Zyklen)	3.819.130,38 (8 Zyklen) ^{3,5}
			206.439,48 (16 Zyklen)	7.638.260,76 (16 Zyklen) ^{4,5}
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

¹ 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)

² 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)

³ Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro betragen bei 8 Zyklen für die Untergrenze 1.548.296,1 € und für die Obergrenze 7.535.041,02 € (Spannweite Anzahl Patienten für Berechnung: 15-73)

⁴ Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro betragen bei 16 Zyklen für die Untergrenze 3.096.592,2 € und für die Obergrenze 15.070.082,04 € (Spannweite Anzahl Patienten für Berechnung: 15-73)

⁵ Die durchschnittlich verwendete Zyklenzahl in den Zulassungsstudien war 9,7 (Studie SG035-0003), bzw. 8,2 (Studie SG035-0004)

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
18.269.893,98 (8 Zyklen)
36.539.787,96 (16 Zyklen)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Rezidiertes oder refraktäres CD30+ Hodgkin-Lymphom	Für Brentuximabvedotin als Orphan Drug wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt	Erwachsene Patienten mit rezidiertem 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	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
B	Rezidiertes oder refraktäres systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom	Für Brentuximabvedotin als Orphan Drug wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem systemischen großzelligem anaplastischen Lymphom (sALCL)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

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.

Die Fachinformation zu Brentuximabvedotin enthält keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur.

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.

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 Leukenzephalopathie (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).

Die Patienten sollten während der Behandlung sorgfältig darauf überwacht werden, ob sich eine mögliche schwere und opportunistische Infektion entwickelt.

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.

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.

Die Patienten sollten engmaschig auf Fieber überwacht werden, und wenn sich eine febrile Neutropenie entwickelt, entsprechend medizinisch behandelt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

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.

Die Maßnahmen, welche im EU-Risk-Management-Plan zur Risikominimierung beschrieben und veröffentlicht wurden, sind als routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten einzustufen. Darüber hinaus sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.

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