

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

Brentuximabvedotin (ADCETRIS®)

Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Modul 3 B

*Rezidiertes oder refraktäres systemisches
anaplastisches großzelliges Lymphom*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	33
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	46
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	46
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	48
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	54
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	61
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	66
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	72
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	73
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	74
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	76
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	76
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	77
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	78
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	87
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	97
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	97

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Für die bibliografische Recherche verwendete Suchbegriffe	13
Tabelle 3-2: WHO-Klassifikation der Lymphome 2008.....	16
Tabelle 3-3: Subtypen des anaplastischen großzelligen Lymphoms	18
Tabelle 3-4 ALCL: Diagnose und prätherapeutische Untersuchungen	21
Tabelle 3-5: Stadieneinteilung der NHL nach der Ann-Arbor-Klassifikation.....	22
Tabelle 3-6: Neuerkrankungen, Erkrankungsraten und 5-Jahres-Prävalenz der Non-Hodgkin-Lymphome in Deutschland, gemäß RKI (Bezugsjahr 2008).....	34
Tabelle 3-7: Neuerkrankungen pro Jahr der NHL in Deutschland (Bezugsjahr 2009), gemäß GEKID.....	35
Tabelle 3-8: Neuerkrankungen pro Jahr, Erkrankungsraten und 5-Jahres- Prävalenzen der NHL in Deutschland (Bezugsjahr 2008), gemäß Globocan.....	36
Tabelle 3-9: Anteil Erwachsener an allen Patienten mit NHL.....	37
Tabelle 3-10: Neuerkrankungen und Prävalenz der NHL in Deutschland.....	37
Tabelle 3-11: Altersspezifische Erkrankungsraten der Non-Hodgkin- Lymphome in Deutschland (Bezugsjahr 2008), gemäß Robert-Koch Institut	38
Tabelle 3-12: Inzidenz von erwachsenen Patienten mit systemisch anaplastisch großzelligem Lymphom (sALCL)	40
Tabelle 3-13: Anteil von Patienten mit peripherem und kutanem T-Zell-Lymphom an allen Non-Hodgkin-Lymphom Patienten	41
Tabelle 3-14: Anteil von erwachsenen Patienten mit peripherem und kutanen T-Zell-Lymphom an allen erwachsenen NHL Patienten.....	42
Tabelle 3-15: Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom pro Jahr in Deutschland.....	43
Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	45
Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	46
Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-21: Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs	57
Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
Tabelle 3-23: Berechnung der Arzneimittelkosten nach der Hilfstaxe	60

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	63
Tabelle 3-26: Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	64
Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	65
Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	66
Tabelle 3-29: Kosten der autologen Stammzelltransplantation (Stammzellentnahme).....	68
Tabelle 3-30: Kosten der autologen Stammzelltransplantation (Stammzelltransplantation)...	69
Tabelle 3-31: Kosten der allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung (Stammzellentnahme)	70
Tabelle 3-32: Kosten der autologen Stammzelltransplantation (Stammzelltransplantation)...	71
Tabelle 3-33: Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der erwarteten Versorgungsanteile.....	73
Tabelle 3-34: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans.....	79
Tabelle 3-35: Dosierungsempfehlungen bei Neutropenie.....	88
Tabelle 3-36: Dosierungsempfehlungen für den Fall, dass sich eine periphere sensorische oder motorische Neuropathie entwickelt oder verschlechtert	89
Tabelle 3-37: In der Phase-2-Population berichtete Nebenwirkungen von ADCETRIS.....	95

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Klinische Merkmale des ALK-positiven und ALK-negativen ALCL.....	19
Abbildung 2: Fünf-Jahres-Gesamtüberleben bei Patienten mit ALCL.....	19
Abbildung 3: Therapieergebnisse vergleichend für ALK-positives und ALK-negatives ALCL	20
Abbildung 4: Therapiealgorithmus für das sALCL	25
Abbildung 5: Therapiealgorithmus mit Brentuximabvedotin	28
Abbildung 6: Intraindividueller Vergleich des PFS von Brentuximabvedotin und der vorausgegangenen Chemotherapie.....	30
Abbildung 7: Schematische Darstellung der Zielpopulation in der Indikation sALCL.....	44
Abbildung 8: Entwicklung von altersstandardisierter Erkrankungsrate und Neuerkrankungen in Deutschland im Zeitverlauf 1998-2008.....	45

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALCL	Anaplastic large-cell lymphoma (Anaplastisches großzelliges Lymphom)
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ASCT	Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body Mass Index
CHOEP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Etoposid, Prednison
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
CR	Complete Remission (Komplette Remission)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DDD	Defined Daily Dose (Definierte Tagesdosis)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRG	Diagnosis Related Groups (Diagnosebezogene Fallgruppe)
e.V.	Eingetragener Verein
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDCT	Hochdosismethotherapie
HL	Hodgkin-Lymphom
HLA	Human Leucozyte Antigen (humane Leukozytenantigen-System)
ICD	International Classification of Diseases

IPI	International prognostic index (Internationaler Prognostischer Index)
IRR	Infusion-Related Reaction (Infusionsbedingte Reaktionen)
JCV	John Cunningham Virus
MMAE	Monomethyl-Auristatin E
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
n.v.	Nicht verfügbar
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PCR	Polymerase Chain Reaction
P-gp	P-Glykoprotein
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PTCL	Peripheral T-Cell Lymphoma (periphere T-Zell-Lymphome)
RIC	Reduced-Intensity Conditioning (dosisreduzierte Konditionierung)
RKI	Robert Koch-Institut
sALCL	Systemic anaplastic large-cell lymphoma (Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom)
SCT	Stem Cell Transplantation (Stammzelltransplantation)
SGB	Sozialgesetzbuch
TLS	Tumorlyse-Syndrom
WHO	World Health Organization

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Bei Brentuximabvedotin handelt es sich um das erste zugelassene Arzneimittel für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma, sALCL) (Anwendungsgebiet B).

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 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) (Committee for Orphan Medicinal Products, 2012).

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

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

Mit dem Antwortschreiben vom 12.04. hat der G-BA Takeda Pharma angeboten, die Beratungsanfrage zurückzuziehen mit dem Hinweis, dass ein Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug nach § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert sei, „obschon eine den in § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5ff. VerfO niedergelegten Grundsätzen der entsprechenden Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist“. Die Verpflichtung des pharmazeutischen Unternehmers, „das Ausmaß und die therapeutische Bedeutung des gesetzlich fingierten Zusatznutzens gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 7 VerfO nachzuweisen“, bleibt hiervon unberührt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012a).

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

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ein Zusatznutzen gilt im Fall der Orphan Drugs nach Kapitel 5 § 12 Nr. 1 VerfO durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist vielmehr auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen (Gemeinsamer

Bundesausschuss, 2012b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012c). Die Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht erforderlich.

Im Rahmen der Zulassungsstudien zu Brentuximabvedotin wurde keine randomisierte Vergleichsstudie durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Studieninitiierung gab es noch keine von der Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA) oder von Health Canada zugelassenen Medikamente zur Behandlung des r/r sALCL. Wie in der FDA Guidance for Industry „Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics“ angegeben, kann die Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR), der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie, in einer einarmigen Studie bewertet werden, wenn sie als die Summe des partiellen und kompletten Ansprechens definiert ist.

Für individuelle Patienten wurde das Progressionsfreie Überleben (Progression-free Survival, PFS) nach Gabe von Brentuximabvedotin verglichen mit dem PFS nach der letzten systemischen Chemotherapie. Dieser intraindividuelle Vergleich war im klinischen Studienbericht spezifiziert (Seattle Genetics Inc., 2011). Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) beurteilte das Verfahren im Zulassungsprozess als aussagestark [(Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd., 2012) S.50].

Takeda Pharma führte weiterhin verschiedene Vergleiche der Studienergebnisse für Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) mit historischen Kontrollen für die entsprechenden Populationen durch. Gemäß den ICH E10 Prinzipien zur Verwendung externer Kontrollgruppen stammten diese Analysen aus Meta-Analysen in PubMed publizierter Studien. Die Recherche nach Studien, die mindesten einen sALCL Patienten einschlossen, identifizierte 19 Phase I/II bzw. Phase II Studien mit insgesamt 752 NHL-Patienten. Von diesen litten 48 an sALCL und stellten damit einen sehr kleinen Teil der gesamten Studienpopulationen. Zwar gelten gemäß der EMA Guideline on Clinical Trials in Small Populations (European Medicines Agency, 2006) für kleine Populationen dieselben methodischen Anforderungen wie für größere Populationen; allerdings werden im Rahmen der Arzneimittelzulassung neben besonderer statistischer Methodik insbesondere Studien niedrigerer Evidenzstufen, wie z. B. Fallberichte in die Überlegungen und Bewertungen zur Zulassung eingeschlossen und akzeptiert, solange die Interessen der Patienten gewährleistet sind.

Das Ausmaß des Zusatznutzens für Brentuximabvedotin wird daher auf Grund der einarmigen nicht vergleichenden Phase II Zulassungsstudie und der im Zulassungsprozess durchgeführten zusätzlichen Analysen bestimmt.

Die Positive Opinion des CHMP für ein Conditional Marketing Approval wurde am 19. Juli 2012 auf Basis der eingereichten Daten der Phase I und II Studien erteilt.

In seiner abschließenden Beurteilung fasste das CHMP seine Entscheidung folgendermaßen zusammen: „Bei dem günstigen Nutzen-Risiko-Profil ist die Option, eine komplette Remission und eine Möglichkeit für eine weitere eventuell heilende Stammzelltransplantation zu erreichen, das wesentliche Ergebnis für die vorgeschlagenen HL- und sALCL-Patientenpopulationen, die momentan ohne gute Therapiemöglichkeiten außer

Palliativbehandlung ist. In Kombination mit der insgesamt schlechten Prognose für diese Patienten überwiegt die unmittelbare Verfügbarkeit von Brentuximabvedotin auf dem Markt das Risiko, das sich aus dem momentanen Fehlen zusätzlicher Daten ergibt“ [(European Medicines Agency und Committee for Medicinal Products for Human Use, 2012) S.92].

Folgende Maßnahmen nach der Zulassung wurden vom CHMP festgelegt:

- Eine Post-Authorisation Safety Study (PASS) sollte in der sALCL-Patientenpopulation durchgeführt werden (mindestens n=50)
- Durchführung einer einarmigen Studie in einer der sALCL vergleichbaren Patientengruppe zur Untersuchung der Ansprechrate, Dauer des Ansprechens, Rate der (zweiten) ASCT sowie Daten aus Subpopulationen [inklusive, aber nicht beschränkt auf Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-Status und Alter]

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

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

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

Die zitierten Leitlinien und Behandlungsempfehlungen (Jost et al., 2005; Dearden et al., 2011; National Comprehensive Cancer Network, 2012) wurden auf Basis einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert. Die Recherche nach Leitlinien wurde in den Leitliniendatenbanken der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), des Guidelines International Network (G-I-N) und des National Guideline Clearinghouse (NGC) durchgeführt. Zudem wurden die Internetseiten von fachübergreifenden und fachspezifischen nationalen und internationalen Leitlinienanbietern sowie klinischer Studienregister durchsucht, und zwar:

Fachübergreifende Leitlinienanbieter:

- Bundesärztekammer (BÄK)
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
- Nationale Versorgungsleitlinien (NVL)

- Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)

Fachspezifische nationale Leitlinienanbieter:

- Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
- Kompetenznetz Maligne Lymphome
- Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSG)

Fachspezifische internationale Leitlinienanbieter:

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

Klinische Studienregister:

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

Die Recherche erfolgte zwischen dem 17. und 18. November 2011 auf den jeweiligen Internetseiten und zusätzlich am 07.03.2012 bei der DGHO und AWMF. Die Suchstrategie richtete sich nach den Eingabemöglichkeiten der unterschiedlichen Internetseiten. In den

meisten Fällen erfolgte ein erster Rechenschritt unter Verwendung des Wortes „Hodgkin“ oder „Lymphom“ und eine anschließende Handsuche.

Bibliografische Recherche nach Leitlinien

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

Tabelle 3-1: Für die bibliografische Recherche verwendete Suchbegriffe

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

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

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

- [1] Committee for Orphan Medicinal Products. 2012. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) meeting report on the review of applications for orphan designation (13. September 2012). (Data on file).
- [2] Dearden, C. E., Johnson, R., Pettengell, R., et al. 2011. Guidelines for the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms (excluding cutaneous T-cell lymphoma). *Br.J.Haematol.*, 153, 451-485.
- [3] European Medicines Agency. 2006. CHMP Guideline on Clinical Trials in Small Populations. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf [Aufgerufen am 25.09.2012].
- [4] European Medicines Agency & Committee for Medicinal Products for Human Use. 2012. CHMP assessment report: Adcetris (Data on file).

- [5] Food and Drug Administration. 2011. Brentuximab Vedotin. Verfügbar: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm268969.htm> [Aufgerufen am 27.09.2012].
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2012a. Antwortschreiben: Ihre Beratungsanforderung 2012-B-013-14-Brentuximab Vedotin zur Behandlung von Patienten mit rezidivierten/refraktären Hodgkin-Lymphomen sowie systemisch anaplastischen großzelligen Lymphomen, vom 12. April (Data on file).
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2012b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pirfenidon. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1904/2012-03-15_AM-RL-XII_Pirfenidon_TrG.pdf [Aufgerufen am 20.09.2012].
- [8] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2012c. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tafamidis Meglumin. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_TrG.pdf [Aufgerufen am 20.09.2012].
- [9] Jost, L. M., Stahel, R. A. & ESMO Guidelines Task Force. 2005. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of relapsed large cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*, 16, i60-i61.
- [10] National Comprehensive Cancer Network. 2012. Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Hodgkin's Lymphoma. Version 2. Verfügbar: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [11] Seattle Genetics Inc. 2011. A Phase 2 study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL). Clinical Study Report (Data on file).
- [12] Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd. 2012. ADCETRIS (brentuximab vedotin): Responses to Day 120 Questions, Clinical: Major Objections and Other Concerns (Data on file).
- [13] Takeda Pharma. 2012a. Brentuximab Vedotin: Anlage I - Anforderungsformular (systemisch anaplastisches großzelliges Lymphom) (Data on file).
- [14] Takeda Pharma. 2012b. Antwort an G-BA: Rückzug der Beratungsanfrage (Data on file).

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Inzidenz und Risikofaktoren

Unter der Bezeichnung NHL werden eine Vielzahl bösartiger Erkrankungen des lymphatischen Systems zusammengefasst, die ihren Ursprung im lymphatischen Gewebe haben und nicht den HL zuzurechnen sind. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten aller NHL betragen im Jahre 2008 in Deutschland 68% bei Frauen und 65% bei Männern (Robert-Koch-Institut, 2012).

Die Ätiologie der NHL ist weitgehend unklar. Als Risikofaktoren gelten angeborene und erworbene Immundefekte, Immunsuppressionen (z.B. durch humanes Immundefizienz Virus-Infektion oder medikamentös nach Transplantation), Virusinfektionen (z.B. Epstein-Barr-Virus), bakterielle Infektionen (z.B. *Helicobacter pylori*) oder Strahlentherapie und andere Strahlenexpositionen (National Institute for Clinical Excellence, 2003; Herold, 2012).

Die Klassifikation der World Health Organization (WHO) erlaubt die Unterscheidung von HL und NHL der B-Zell- und der T-Zell-Reihe. Zusätzlich differenziert die WHO-Klassifikation die NHL nach zytomorphologischen, immunologischen und genetischen Merkmalen (siehe Tabelle 3-2).

Zur T-Zell-Reihe gehört die Gruppe der peripheren T-Zell-Lymphome (Peripheral T-Cell Lymphoma, PTCL), die aus einer sehr heterogenen Gruppe seltener und teilweise sehr aggressiver lymphoider Erkrankungen besteht. Die drei bekanntesten histopathologischen PTCL-Subtypen sind das nicht anderweitig spezifizierte PTCL, das angioimmunoblastische T-Zell-Lymphom und das sALCL mit oder ohne Expression der ALK. Die PTCL treten meist bei Patienten in mittlerem Alter und bei älteren Patienten auf mit prognostisch ungünstigen klinischen Eigenschaften. Mit Ausnahme des ALK-positiven sALCL zeigen konventionell behandelte PTCL schlechtere Ergebnisse als NHL der B-Zell-Reihe (d'Amore et al., 2012).

Tabelle 3-2: WHO-Klassifikation der Lymphome 2008

Hodgkin-Lymphom
Klassisches Hodgkin-Lymphom <ul style="list-style-type: none"> • Noduläre Sklerose • Mischtyp • Lymphozytenreich • Lymphozytenarm
Noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom (Noduläres Para-granulom)
Non-Hodgkin Lymphome (NHL)
B-Zell-Neoplasien
Vorläufer B-Zell-Neoplasien <ul style="list-style-type: none"> • B-Zell-lymphoblastische Leukämie/Lymphoblastisches Lymphom
Reife („periphere“) B-Zell-Neoplasien <ul style="list-style-type: none"> • B-CLL B-Zell Prolymphozyten-Leukämie Lymphoplasmazytisches Lymphom (Immunozytom) • Haarzell-Leukämie
Plasmazellneoplasien <ul style="list-style-type: none"> • MGUS • Plasmazellmyelom • Solitäres ossäres Plasmozytom • Extraossäres Plasmozytom • Monoklonale Immunglobulin-Ablagerungskrankheit (light chain deposition disease, Amyloidose) • Extranodales Marginalzonenlymphom, MALT-Typ • Nodales Marginalzonenlymphom • Hodgkin-Lymphom • B-Zell-Neoplasien • Splenisches Marginalzonenlymphom • Follikuläres Lymphom (Zentroblastisch/zentrozytisches Lymphom): Grad 1/2; Grad 3a; Grad 3b • Mantelzell-Lymphom • DLBCL • T-Zell-/histiozytenreiches großzelliges B-Zell-Lymphom • Primäres DLBCL des Zentralnervensystems • Primär kutanes DLBCL („leg type“) • EBV assoziiertes DLBCL des höheren Lebensalters • DLBCL in Assoziation mit chronischen Entzündungsprozessen • Lymphomatoide Granulomatose • Primär mediastinales (thymisches) DLBCL • Intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom • Primäres Ergusslymphom
Burkitt-Lymphom Unklassifizierbares B-Zell-Lymphom mit Eigenschaften eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms und eines Burkitt-Lymphoms
Unklassifizierbares B-Zell-Lymphom mit Eigenschaften eines diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms und eines Hodgkin-Lymphoms

T-Zell-Neoplasien
Vorläufer-T-Zell-Neoplasien • T-Zell-lymphoblastische Leukämie/Lymphoblastisches Lymphom
Reife („periphere“) T- und NK-Zell-Neoplasien • T-PLL, T-CLL)
Kutane T-Zell-Lymphome , Chronische NK-Zell-lymphoproliferative Erkrankung, Extranodale T-Zell-Lymphome
Großzelliges anaplastisches Lymphom, ALK-positiv (Ki-1-Lymphom) Großzelliges anaplastisches Lymphom, ALK-negativ
Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom
Peripheres T-Zell-Lymphom, NOS

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; B-CLL: B-cell chronic lymphocytic leukemia (Chronische lymphatische Leukämie/Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom); DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; EBV: Epstein-Barr-Virus; MGUS: Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz; NOS: not otherwise specified (nicht weiter spezifiziert); T-PLL, T-CLL: T-Zell-Prolymphozyten-Leukämie;

Quelle: (Jaffe, 2009; Südwestdeutsches Tumorzentrum Comprehensive Cancer Center Tübingen, 2011)

Pro Jahr erkranken in Deutschland etwa 13.700 bis 14.200 Personen neu an NHL (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, 2012b; Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID), 2012). Das anaplastische großzellige Lymphom (Anaplastic Large-Cell Lymphoma, ALCL) macht ca. 2-3% der Neuerkrankungen beim NHL aus (The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project, 1997; Robert Koch-Institut, 2012a), (Skarbnik und Smith, 2012), wobei daran das sALCL einen Anteil von ca. 95% und das kutane ALCL einen von ca. 5% hat (Querfeld et al., 2010; Herold, 2012). Deshalb kann man davon ausgehen, dass in Deutschland jährlich ca. 150-350 Neuerkrankungen von Patienten mit der Indikation sALCL auftreten.

Das ALCL charakterisiert sich durch die Expression des CD30-Antigens (National Comprehensive Cancer Network, 2012). Ursprünglich war das ALCL als separate Entität des NHL nur aufgrund der Expression des CD30-Markers definiert worden (Harris et al., 1994), weshalb die Expression von CD30 eine notwendige Voraussetzung für die Diagnose ALCL ist. Unter dem Überbegriff ALCL werden die systemische und die kutane Form zusammengefasst. Per Definition sind damit alle ALCL als CD30+ zu betrachten.

Eine hohe klinische und prognostische Bedeutung hat beim ALCL die Expression der ALK. Im Rahmen des „International T-Cell Lymphoma Project“ zeigte sich ein Anteil von 6,6% der ALK-positiven sALCL an allen T-Zell-Lymphomen. Der Anteil der ALK-negativen sALCL an allen T-Zell-Lymphomen betrug 5,5% (Vose et al., 2008). Das ALK-positive sALCL und das ALK-negative sALCL sind aggressive Tumore, die sich klinisch und prognostisch voneinander unterscheiden. Das ALK-negative sALCL macht etwa 40 bis 60% der sALCL aus (Savage et al., 2008).

Die Korrelation der ALK-Expression mit klinischen Befunden zeigte, dass sich das ALK-positive ALCL vom ALK-negativen ALCL durch bevorzugten Befall jüngerer, männlicher Individuen und eine bessere Prognose bzw. therapeutische Ansprechbarkeit unterscheidet (Gascoyne et al., 1999; Foss et al., 2000). Diese Befunde rechtfertigen die Abgrenzung des ALK-positiven und ALK-negativen ALCL als eigene Lymphomkrankheiten, so dass heute drei distinkte Entitäten innerhalb der ALCL unterschieden werden können. Die Unterscheidung in ALK-positives und ALK-negatives sALCL hat die WHO in ihrer Überarbeitung der Klassifikation der Lymphome in 2008 erstmals berücksichtigt (Jaffe, 2009; Foss et al., 2011):

- primär ALK-positives sALCL (2012 ICD-10-CM Diagnosis Code C84.6),
- primär ALK-negatives sALCL (2012 ICD-10-CM Diagnosis Code C84.7), und
- primär kutanes ALCL 2012 (ICD-10-CM Diagnosis Code C84.A).

Tabelle 3-3 gibt einen Überblick über die histopathologischen und klinischen Charakteristika der verschiedenen Typen des ALCL

Tabelle 3-3: Subtypen des anaplastischen großzelligen Lymphoms

ALCL Typ	ALK-Protein	CD30-Expression	Klinik
Kutan	Nicht exprimiert	Exprimiert	Hautbefall, keine systemischen Symptome
Systemisch, ALK-positiv	Exprimiert	Exprimiert	Systemische Symptomatik
Systemisch, ALK-negativ	Nicht exprimiert	Exprimiert	Systemische Symptomatik

ALCL: Anaplastic Large-Cell Lymphoma (Anaplastisches großzelliges Lymphom); ALK: Anaplastische Lymphomkinase;

Quelle: eigene Darstellung, nach (Ascani et al., 1997; Herold, 2012; Kompetenznetz Maligne Lymphome, 2012)

Das ALK-positive sALCL wird am häufigsten bei Männern im dem Alter unter 35 Jahren gefunden (Mann-zu-Frau-Verhältnis: 3,0), während Patienten mit ALK-negative sALCL in der Regel älter (Durchschnittsalter, 61 Jahre) und ein ausgewogeneres Geschlechterverhältnis haben (Mann-zu-Frau-Verhältnis von 0,9) (Querfeld et al., 2010; Ferreri et al., 2012).

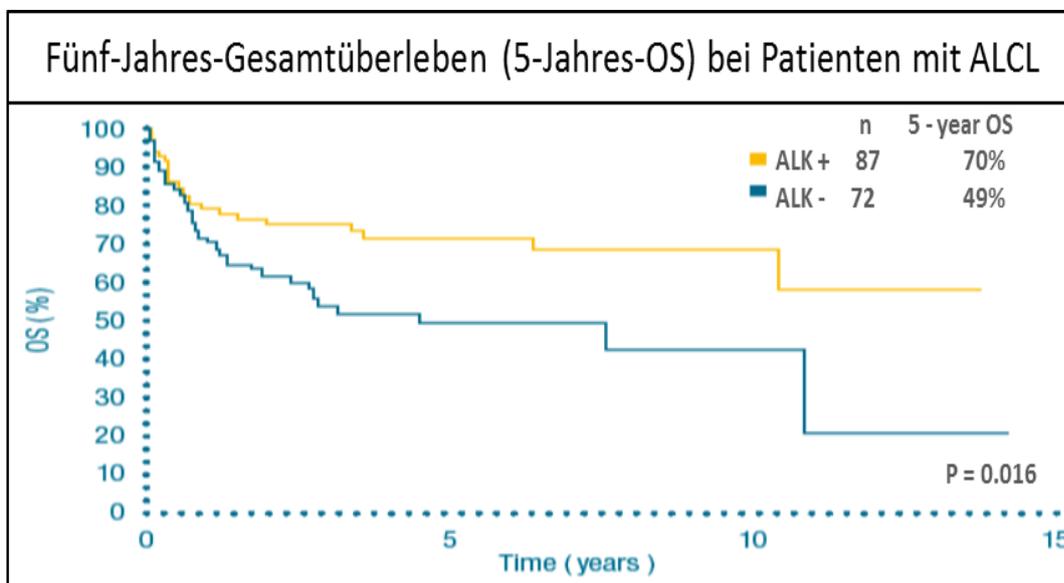
Klinische Merkmale des ALK+ und ALK- ALCL.		
	ALK-positiv	ALK-negativ
Alter bei Diagnose	25-30 Jahre	55-60 Jahre
Geschlecht	Vorwiegend Männer	Vorwiegend Männer
Stadium bei Diagnose	III-IV	III-IV
B-Symptome	Vorhanden	Vorhanden
Extranodale Beteiligung	60%	20%

Quelle: (Ferreri et al., 2012)

ALCL: Anaplastische Large-Cell Lymphoma (anaplastisches großzelliges Lymphom); ALK: Anaplastische Lymphomkinase

Abbildung 1: Klinische Merkmale des ALK-positiven und ALK-negativen ALCL

Die 5-Jahres-Überlebensraten für Patienten mit ALK-negativen ALCL liegen bei 30-49%, während die 5-Jahres-Überlebensraten für Patienten mit ALK-positiven ALCL bei 70-86% liegen (Ferreri et al., 2012). Für das ALK-positives sALCL beträgt die 3-Jahres-Überlebensrate nach Erstlinientherapie 89,8%, aber nur 62,1% für das ALK-negative sALCL (Schmitz et al., 2010). Die Kaplan-Meier Analyse aus einer weiteren Publikation [(Savage et al., 2008) Abbildung 2] veranschaulicht die unterschiedliche Prognose von ALK-positivem und ALK-negativem ALCL.



Quelle: Savage 2008

Quelle: (Savage et al., 2008)

ALCL: Anaplastische Large-Cell Lymphoma (anaplastisches großzelliges Lymphom); ALK: Anaplastische Lymphomkinase

Abbildung 2: Fünf-Jahres-Gesamtüberleben bei Patienten mit ALCL

Eine tabellarische Zusammenstellung der Therapieergebnisse vergleichend für ALK-positives und ALK-negatives ALCL wird in Abbildung 3 dargestellt.

Prognose des ALK+ und ALK– ALCL nach vorausgehender Kombinationschemotherapie mit CHOP				
	ALK-positiv		ALK-negativ	
Gascoyne (1999)	5 Jahre OS	93%	5 Jahre OS	37%
	5 Jahre PFS	88%	5 Jahre PFS	37%
Savage (2008)	5 Jahre OS	70%	5 Jahre OS	49%
	5 Jahre FFS	60%	5 Jahre FFS	36%
Falini (1999)	ORR	92%	ORR	84%
	10 Jahre DFS	82%	10 Jahre DFS	28%
Schmitz (2010)	3 Jahre OS	89%	3 Jahre OS	62%
	3 Jahre EFS	76%	3 Jahre EFS	46%

Quelle: (Falini et al., 1999; Gascoyne et al., 1999; Savage et al., 2008; Schmitz et al., 2010)

ALCL: Anaplastic Large-Cell Lymphoma (anaplastisches großzelliges Lymphom); ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon; DFS: Disease-free Survival (krankheitsfreies Überleben); FFS: Failure-free Survival (Zeit bis zum Therapieversagen); EFS: Event-free Survival (Ereignisfreies Überleben); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); ORR: Objective Response Rate (Objektive Ansprechrage); PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben)

Abbildung 3: Therapieergebnisse vergleichend für ALK-positives und ALK-negatives ALCL

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass der ALK-Status ein signifikanter prognostischer Faktor für die Erstlinientherapie ist und ALK-negatives sALCL als Hochrisikogruppe angesehen werden muss.

Diagnose und Klassifikation

Die Diagnose des ALCL basiert auf verschiedenen pathologischen Befunden und Patientencharakteristika (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4 ALCL: Diagnose und prätherapeutische Untersuchungen

Art der Untersuchung	Untersuchungen
Anamnese und körperliche Untersuchung	Komplette Anamnese, körperliche Untersuchung
Weiteres prätherapeutisches Vorgehen	
Chirurgie	Exzisionale Lymphknoten-Resektion
Labortests	Blutbild mit Differentialblutbild und Stoffwechselprofil inklusive Laktat-Dehydrogenase T-Zell-Immunphänotypisierung; Immunfärbung gegen CD30 Molekulargenetische Analyse um Antigen-Rezeptor-Gen-Rearrangements (Genumlagerungen) zu detektieren; <i>t(2;5)</i> und Varianten Immunfärbung mit anti-ALK monoklonalen Antikörpern
Bildgebung	Ganzkörper- CT und FDG PET-Scans
Biopsie	Hautbiopsie für Histologie Knochenmarkbiopsie und Aspiration

Quelle: (Dearden et al., 2011; National Comprehensive Cancer Network, 2012)

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CT: Computertomografie; PET: Positronen-Emissions-Tomografie; FDG: Fluorodeoxyglukose

Eine diagnostische Einordnung der verschiedenen Lymphom-Entitäten ist häufig nur mittels Immuntypisierung und zum Teil unter Heranziehung molekularer oder genetischer Methoden möglich. Das sALCL wird mittels histologischer, immunhistologischer und genetischer Untersuchungsmethoden diagnostiziert. Dabei ist ein Nachweis der CD30-Expression dringend erforderlich, um die Diagnose eines ALCL zu stellen. Um zu unterscheiden, ob es sich um ein ALK-positives oder ein ALK-negatives sALCL handelt, muss ein weiterer immunohistochemischer Test durchgeführt werden, der die Expression der ALK überprüft (National Comprehensive Cancer Network, 2012).

Die Stadieneinteilung erfolgt in vier Stadien nach Ann-Arbor, wobei zwischen einem primär nodalen und einem primär extranodalen Befallsmuster (z.B. gastrointestinal oder kutan) unterschieden wird (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Stadieneinteilung der NHL nach der Ann-Arbor-Klassifikation

Stadium	Befallsmuster
I	Befall einer einzigen Lymphknotenregion (I/N) oder Vorliegen eines einzigen oder lokalisierten extranodalen Herdes (I/E).
II	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells (II/N) oder Vorliegen lokalisierter extranodaler Herde (II/E) und Befall einer oder mehrerer Lymphknotenregionen auf einer Seite des (II/N/E).
III	Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells (III/N) oder Befall von lokalisierten extranodalen Herden und Lymphknotenbefall (III/E oder III/N/E).
III 1	Subphrenische Lokalisation beschränkt auf Milz, zöliakale und/oder portale Lymphknoten allein oder gemeinsam.
III 2	Subphrenische Lokalisation mit Beteiligung paraaortaler, mesenterialer, iliakaler und /oder inguinaler Lymphknoten allein oder gemeinsam.
IV	Disseminierter Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten.
Zusätze	
A	Keine Begleitsymptome.
B	Mit Begleitsymptomen (definiert als Fieber > 38°C, Nachtschweiß oder unbeabsichtigter Gewichtsverlust >10% des Körpergewichts über die letzten 6 Monate).
E	Extranodaler Befall (umschriebener Organbefall durch direktes Einwachsen aus einem beteiligten Lymphknoten oder in engem anatomischem Bezug).
S	Milzbefall.

Quelle: (Herold, 2012)

Bei Erstdiagnose zeigen die meisten Patienten mit sALCL neben Lymphknotenvergrößerungen oder extralymphatischen Raumforderungen eine B-Symptomatik mit Nachtschweiß, Gewichtsverlust und Fieber (Savage et al., 2008; Dearden et al., 2011). Die am häufigsten betroffenen extralymphatischen Organe sind: Haut (21-35%), Knochen (17%), Bindegewebe (17%), Lunge (11%), Knochenmark (10%) und Leber (8%) (Dearden et al., 2011). Ungefähr. 50 bis 65% der sALCL-Patienten haben bei Diagnosestellung bereits das Krankheitsstadium III oder IV erreicht, darunter 53 bis 75% mit ALK-positivem sALCL und etwa 58% mit ALK-negativem sALCL (Vose et al., 2008; Schmitz et al., 2010; National Comprehensive Cancer Network, 2012).

Für die Objektivierung der Prognose und die Verbesserung der Therapieentscheidung von Lymphom-Patienten wurden verschiedene prognostische Modelle entwickelt. Speziell für die

T-Zell-Lymphome ermittelte die „Italian Intergroup for Lymphoma“ in einer großen retrospektiven Analyse von 385 Patienten (darunter auch Patienten mit sALCL) ein prognostisches Modell (Gallamini et al., 2004). Die Risikofaktoren, die mit schlechterem Überleben einher gingen waren: Alter >60 Jahre, erhöhter Laktatdehydrogenase-Spiegel, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status >2, Stadium III oder höher nach der Ann-Arbor-Klassifikation mit Knochenmarksbeteiligung (Eastern Cooperative Oncology, 2006). Die 5-Jahres Überlebensrate lag für Patienten mit zwei Risikofaktoren bei 32,9% und für Patienten mit drei oder vier Risikofaktoren bei nur 18,3%. Liegen keine der genannten Risikofaktoren vor, zeigte sich eine gute Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 62%.

Die National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie berücksichtigt hinsichtlich der Therapieempfehlungen den „age-adjusted International Prognostic Index“ (aaIPI) (National Comprehensive Cancer Network, 2012). Dearden et al. (2011) empfehlen die Anwendung des „international prognostic index“ (IPI) und gegebenenfalls des T-Zell-spezifischen Index im Rahmen von prospektiven Studien (Dearden et al., 2011).

Beschreibung der Therapieziele und der Zielpopulation

Beim r/r sALCL wird mit einer Therapie das Ziel verfolgt, eine komplette Remission (Complete Remission, CR) oder eine (erneute) Möglichkeit für eine eventuell heilende Stammzelltransplantation (Stem Cell Transplant, SCT) bei einer stark vorbehandelten und schwierig zu therapierenden Patientengruppe zu erreichen, die momentan ohne effektive Therapiemöglichkeiten ist.

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

Brentuximabvedotin (Adcetris) wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r sALCL.

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.

Für Patienten, bei denen die Standard-Erstlinientherapien nicht anschlagen (refraktäre Patienten) oder bei denen es nach Behandlung wieder zu einem Rezidiv kommt (rezidierte Patienten) existieren keine Standardtherapien und es gibt keine effektiven therapeutischen Optionen. Diese Patienten stellen somit eine Problemgruppe dar.

Ca. 30% der Patienten mit sALCL sind gegenüber der Erstlinientherapie refraktär (Fanin et al., 1999). In Abhängigkeit vom ALK-Status entwickeln etwa 40-64% innerhalb von 5 Jahren ein Rezidiv nach Erstlinientherapie (Fanin et al., 1999; Savage, 2011; National Comprehensive Cancer Network, 2012). Mit einer Hochdosischemotherapie (HDCT) und ASCT kann bei 30-40% der Patienten mit einem Rezidiv bzw. einer therapierefraktären Erkrankung eine Langzeit-Remission erreicht werden (Benharroch et al., 1998; Majhail et al.,

2006; Eichenauer et al., 2011), aber mehr als 50% der Patienten rezidivieren nach einer ASCT innerhalb von 10 Jahren erneut (Fanin et al., 1999). Zudem sind die Behandlungserfolge der ASCT auf chemosensitive jüngere Patienten ohne Komorbiditäten begrenzt (Falini et al., 1999; Stein et al., 2000).

Für Patienten mit r/r sALCL ist derzeit weder in Deutschland noch international ein Therapiestandard definiert (Ferreri et al., 2012). Vielmehr empfehlen internationale Leitlinien und Experten der „Deutschen Studiengruppe hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome“ (DSHNHL) eine patientenindividualisierte Therapie und möglichst den Einschluss in eine klinische Studie. Als Behandlungsoptionen bei Rezidiv nach Erstbehandlung des sALCL kommt bisher primär die ASCT oder die allogene SCT in Betracht. Weitere Therapieoptionen bestehen in der Chemotherapie (gegebenenfalls kombiniert mit Bestrahlung), der palliativen Behandlung oder Best Supportive Care (Jost et al., 2005; Dearden et al., 2011; National Comprehensive Cancer Network, 2012).

Grundsätzlich ist bei der Therapieentscheidung zu beachten, dass die Studienlage durch die niedrige Inzidenz des sALCL nicht sehr belastbar und die Evidenz der bisherigen Studien insgesamt eher schwach anzusehen ist (siehe Abschnitt 3.2.2).

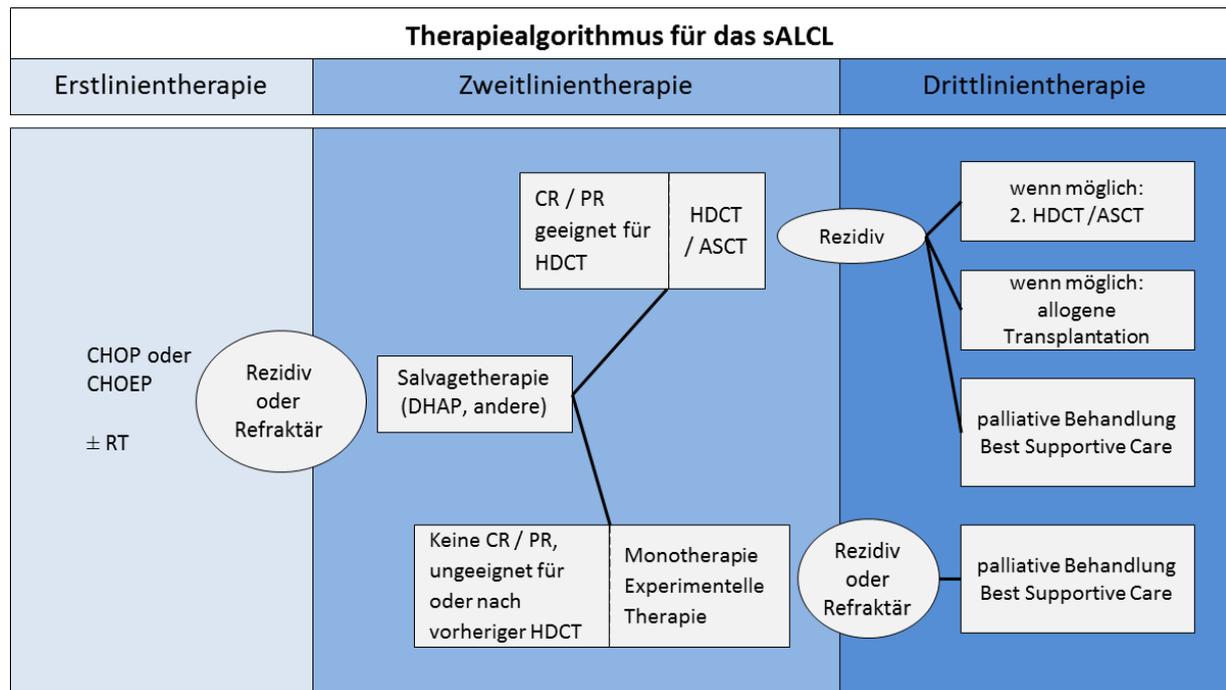
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Darstellung des therapeutischen Bedarfs und der derzeitigen Behandlungssituation

Da es sich beim sALCL um eine sehr seltene Erkrankung handelt, gibt es nur wenige größere Studien zu den Therapieoptionen. Viele Studien sind retrospektiv und die Patientenzahlen meist klein. Es konnten nur wenige Leitlinien oder Übersichtsarbeiten identifiziert werden, die detaillierter auf die Therapie des sALCL eingehen. (Dearden et al., 2011; Savage, 2011; National Comprehensive Cancer Network, 2012). Empfehlungen zu Standardtherapie beim r/r sALCL fehlen ganz (siehe Modul 2).

Ein Überblick über die Behandlungsmöglichkeiten in der Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie ist in Abbildung 4 dargestellt.



ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon; CHOEP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Etoposid, Prednisolon; CR: Complete Remission (Komplette Remission); DHAP: Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin; HDCT: Hochdosischemotherapie; PR: Partielle Remission; RT: Radiotherapie

Abbildung 4: Therapiealgorithmus für das sALCL

Erstlinientherapie

Unabhängig vom ALK-Status besteht die Erstlinientherapie des sALCL in der Regel aus einer Kombinationschemotherapie mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP), gegebenenfalls in Kombination mit Etoposid (CHOEP) oder Bestrahlung (Schmitz et al., 2010). Hinsichtlich des langfristigen Therapieergebnisses der Erstlinientherapie des sALCL ist jedoch die Expression der ALK der bedeutendste prognostische Faktor (Schmitz et al., 2010; National Comprehensive Cancer Network, 2012).

Die Deutsche Studiengruppe Hochmaligne NHL hat die Zugabe von Etoposid zum CHOP-Regime (CHOEP) untersucht. Dieses Regime ist insbesondere bei jungen Patienten mit ALK-positivem sALCL und Patienten mit ALK-negativem sALCL sowie niedrigem IPI erfolgreich (3-Jahres-ereignisfreie Überlebensrate bei CHOEP 91,2% versus 57,1% bei CHOP), während bei älteren Patienten oder Patienten mit hohem IPI die CHOP-Therapie überlegen ist (Schmitz et al., 2010).

Zweitlinientherapie

Etwa 25 bis 45% der sALCL-Patienten sind refraktär oder rezidivierend (Fanin et al., 1999). Eine dauerhafte Remission wird nur selten erreicht. In einer Meta-Analyse (Huebner et al., 2012) von 19 klinischen Studien mit insgesamt 752 NHL-Patienten, darunter 48 Patienten mit r/r sALCL (Anwendungsgebiet B), wurde die CR-Rate untersucht. Die Analyse beinhaltete

Studien, in denen eine ganze Reihe unterschiedlicher Regime von Mono- und Kombinationschemotherapien eingesetzt wurden, da keine Standardtherapie existiert. Die geschätzte Gesamt-CR-Rate über alle Studien lag in dieser Analyse bei nur 18% (95%-KI: 11,3; 24,5).

Für Patienten mit einem refraktären Krankheitsverlauf oder einem Rezidiv nach Erstlinientherapie existiert derzeit kein einheitlicher Therapiestandard. Bei Ansprechen auf die Erstlinientherapie wird eine möglichst frühzeitige HDCT/ASCT angestrebt, bevor es zu einem Rezidiv kommt [(d'Amore et al., 2012); Abbildung 4]. Es ist seit langem bekannt, dass beim aggressiven NHL, zu dem auch das sALCL gehört, der Remissionsstatus vor ASCT eine hohe prognostische Bedeutung hat (Philip et al., 1987). Patienten mit primär refraktärer Erkrankung haben ein deutlich schlechteres Ergebnis nach ASCT als jene Patienten, die nach Salvagetherapie z. B. mit Dexamethason, Cisplatin und Cytarabin oder anderen Kombinationschemotherapien eine erneute Remission erreichen (Prince et al., 1996). Diese Daten unterstreichen die allgemeine Empfehlung, dass eine SCT nur dann indiziert ist, wenn sich der Patient in Remission befindet oder auf die vorhergehende Chemotherapie angesprochen hat, d.h. ein chemosensitiver Patient ist.

Im Umkehrschluss heißt dies auch, dass primär oder sekundär refraktäre Patienten keine Kandidaten für eine SCT sind. Bei primär refraktären Patienten ohne Remission nach Erstlinientherapie ist eine weitere Kombinationschemotherapie indiziert mit dem Ziel, doch noch eine Remission zu erreichen, um eine ASCT zu ermöglichen (Prince et al., 1996). Allerdings ist die Prognose der r/r sALCL-Patienten weder mit Kombinationschemotherapie noch mit ASCT günstig. In einer Studie wurde in der r/r sALCL-Patientengruppe nur ein mittleres Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) von 72 Wochen berichtet (Zamkoff et al., 2004). Spricht die Erkrankung auch nicht auf eine Zweitlinien-Chemotherapie an, bleibt als Alternative nur noch eine palliative Therapie oder der Einschluss in eine experimentelle klinische Studie. Für r/r sALCL-Patienten mit fehlender Remission nach Erstlinientherapie oder Salvagetherapie besteht der dringende Bedarf an einer Therapie, mit der eine möglichst CR erreicht wird, die ein langfristiges Überleben bei guter Lebensqualität sichert und ggfs. eine ASCT ermöglicht.

Auftreten von Rezidiven nach ASCT / Drittlinientherapie

Auch nach einer ASCT können erneute Rezidive auftreten. In der Auswertung eines Patienten-Registers von 53 Patienten mit peripherem T-Zell Lymphom nach ASCT, darunter 18 Patienten mit sALCL, wurde von einem 5-Jahres Gesamtüberleben von nur 48% berichtet (Chen et al., 2008). In einem anderen Patienten-Register von NHL wurde für ALCL eine 5-Jahre Überlebensrate von nur 64% beobachtet (Gisselbrecht et al., 1998).

Bei erneuten Rezidiven nach ASCT wird in ausgewählten Einzelfällen eine allogene SCT durchgeführt (Reimer, 2010). Falls eine SCT für den individuellen Patienten bei r/r sALCL in Frage kommt, wird wegen einer bekannten Graft-versus-Lymphom Reaktion eine allogene Transplantation bevorzugt (Corradini et al., 2004). Für r/r sALCL-Patienten nach ASCT besteht der dringende Bedarf an neuen Therapien, die bei dieser Patientengruppe eine

(komplette) Remission erreichen, um ein langfristiges Überleben bei guter Lebensqualität und ggfs. eine allogene SCT oder erneute ASCT zu ermöglichen.

Hochrisikogruppen – ALK Status

Es ist bekannt, dass der ALK-Status (Präsenz der Anaplastischen Lymphom Kinase) ein signifikanter prognostischer Faktor für die Erstlinientherapie ist (Savage et al., 2008). Die 3-Jahres-Überlebensrate nach Erstlinientherapie beträgt 89,8% für ALK-positives sALCL, aber nur 62,1% für ALK-negatives sALCL (Schmitz et al., 2010). Die Relevanz des ALK-Status bei r/r sALCL ist jedoch noch nicht hinreichend untersucht.

Hochrisikogruppen – B-Symptomatik

Es ist ebenso bekannt, dass das Vorliegen einer B-Symptomatik (Nachtschweiß, Fieber, Gewichtsabnahme) eine bedeutende prognostische Bedeutung nach ASCT hat. In einer Studie, in der der klinische Verlauf von 1841 Patienten mit diffusem großzelligem Lymphom, darunter 146 Patienten mit ALCL, 1695 Patienten mit non-ALCL mit untersucht wurde, war das Vorhandensein einer B-Symptomatik mit einer kürzeren OS verbunden (Tilly et al., 1997; Lopez-Guillermo et al., 1998). In einer weiteren Publikation zu prognostischen Faktoren bei peripheren T-Zell-Lymphomen, darunter ein relativ hoher Anteil an ALCL-Patienten (17%), war das Vorhandensein von B-Symptomen mit einer kürzeren OS und einem schlechteren Erreichen der CR assoziiert (Tilly et al., 1997; Lopez-Guillermo et al., 1998).

Zusammenfassung des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung

Hoher therapeutischer Bedarf besteht für Patienten mit r/r sALCL, die mit den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen keine Remission erreichen können. Primär und sekundär refraktäre Patienten sind keine Kandidaten für eine SCT. Chemosensitiven Patienten steht eine ASCT als Therapiemöglichkeit zur Verfügung. Das bisherige Ziel 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. Insgesamt ist die Prognose für die r/r sALCL-Patienten jedoch ungünstig bis schlecht. Als Alternative bleibt neben experimentellen Verfahren nur eine palliative Behandlung, häufig im Sinne von Best Supportive Care.

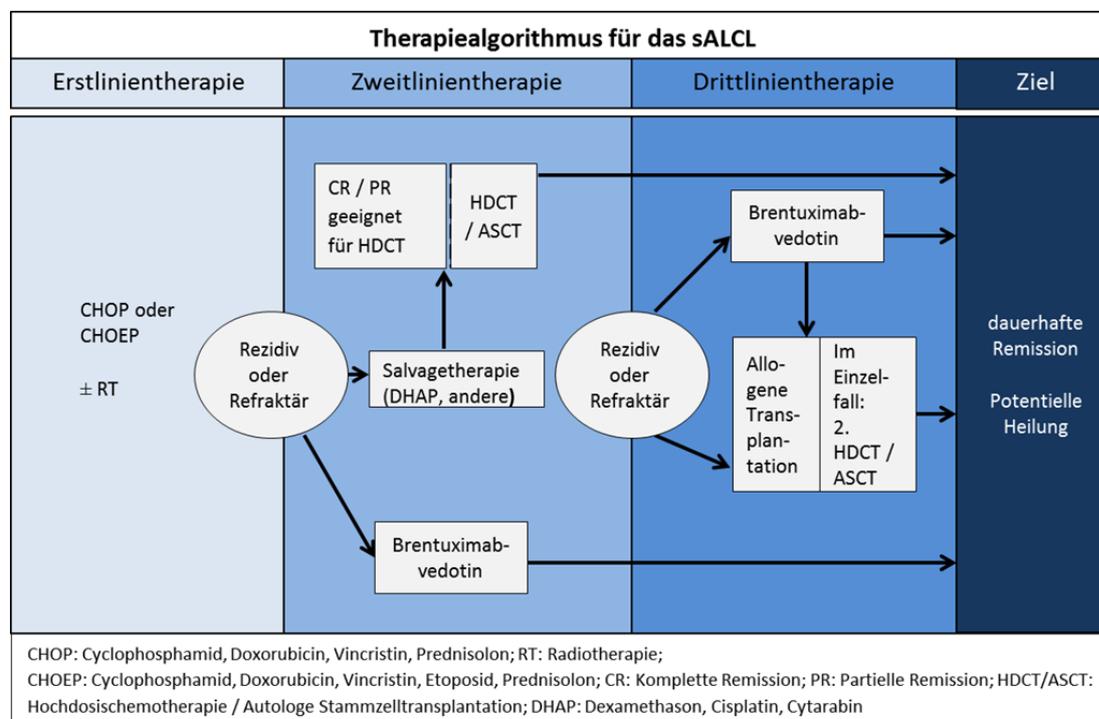
Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Brentuximabvedotin

Brentuximabvedotin ist das einzige zugelassene Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r sALCL.

Bei Patienten, die nach Erstlinientherapie refraktär sind oder bei denen ein Rezidiv auftritt, wird derzeit im nächsten Schritt eine Salvagetherapie mit dem Ziel des Erreichens einer Remission durchgeführt. Eine Remission erlaubt als weitere Therapieoption eine HDCT/ASCT, falls keine Kontraindikationen vorliegen und der betroffene Patient nicht zu alt ist. Brentuximabvedotin kann sowohl bei refraktärem als auch rezidiviertem sALCL zur

Behandlung eingesetzt werden. Die Zulassungsstudie SG035-0004 wurde an 58 Patienten mit r/r sALCL, der größten publizierten Studie in dieser Indikation, durchgeführt.

Die zugelassene Indikation von Brentuximabvedotin und die damit verbundenen neuen Behandlungsmöglichkeiten des r/r sALCL werden Abbildung 5 veranschaulicht.



ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon; CHOEP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Etoposid, Prednisolon; CR: Complete Remission (Komplette Remission); DHAP: Dexamethason, Cisplatin, Cytarabin; HDCT: Hochdosischemotherapie; PR: Partielle Remission; RT: Radiotherapie; sALCL: systemisches Anaplastisches Larve-Cell Lymphom (systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom)

Abbildung 5: Therapiealgorithmus mit Brentuximabvedotin

Brentuximabvedotin verlängert das Gesamtüberleben bei r/r sALCL-Patienten im Vergleich zu historischen Kontrollen

In der Studienpopulation der Zulassungsstudie (Studie SG035-0004) wurde ein geschätztes 12-Monats-Gesamtüberleben von 70% (95% KI: 57%, 83%) beobachtet (Seattle Genetics Inc., 2011). Mehr als die Hälfte der Patienten erreichten ein CR (Pro et al., 2012). In einer Studie mit den derzeit verfügbaren Therapien für Patienten mit r/r sALCL wurde ein medianes OS von 72 Wochen beschrieben (Zamkoff et al., 2004). Bei der Auswertung von Patientenregistern mit peripherem T-Zell Lymphom (inklusive sALCL) nach ASCT wurde eine 5-Jahres Gesamtüberleben von nur 48% (Chen et al., 2008) bis 64% beobachtet (Gisselbrecht et al., 1998).

Da bis zum Ende der Beobachtungsperiode der Zulassungsstudie SG035-0004 noch 37 der 58 Studienteilnehmer am Leben waren, konnte die mittlere OS zum Zeitpunkt des letzten

Daten Cutoffs (14. Januar 2011) noch nicht berechnet werden. Wegen der sehr guten Ansprechrate und einer dauerhaften Krankheitskontrolle der r/r ALCL-Patienten in der Zulassungsstudie SG035-0004 muss ein längerer Beobachtungszeitraum abgewartet werden, bevor spezifischere Aussagen zum verbesserten Überleben nach Therapie mit Brentuximabvedotin gegenüber den bisher verwendeten Therapien getroffen werden können.

Brentuximabvedotin erhöht die objektive Ansprechrate bei r/r sALCL-Patienten im Vergleich zu historischen Kontrollen

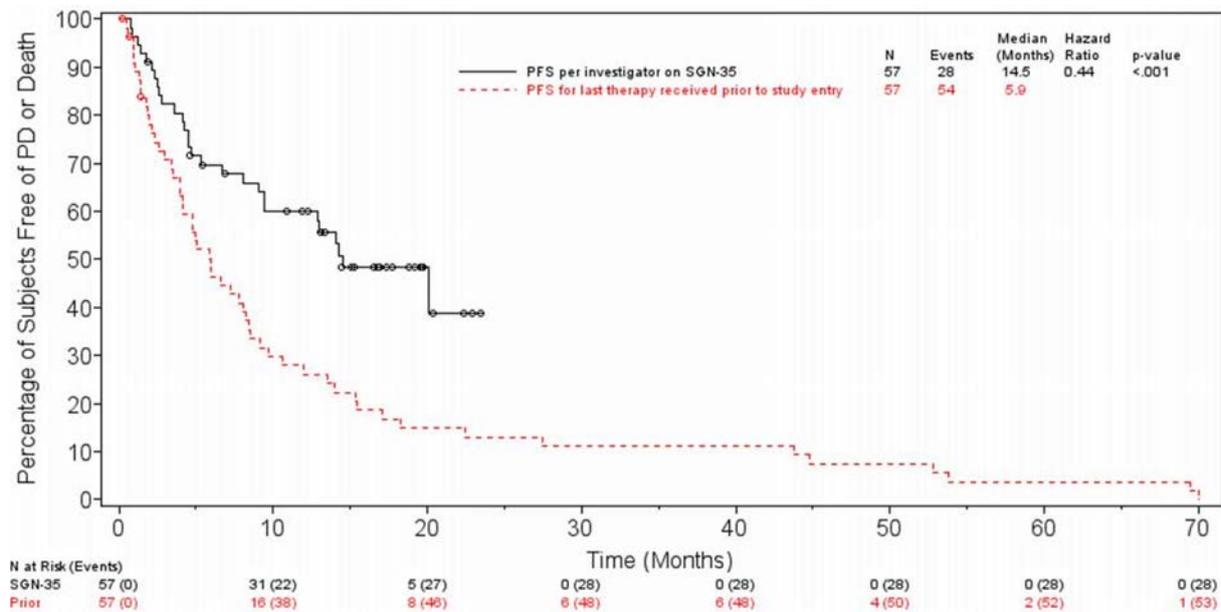
In der Population der Zulassungsstudie wurde eine ORR von 86% beobachtet (Seattle Genetics Inc., 2011), wobei die Rate von CR bei 59% (34/58) lag. Eine derart hohe Ansprechrate ist bisher noch nicht für eine Therapie des r/r sALCL beschrieben worden. Als Vergleich zu den Daten der Zulassungsstudie wurde eine Meta-Analyse von 19 Studien mit insgesamt 752 Patienten mit aggressiven r/r NHL durchgeführt, darunter 48 sALCL-Patienten (Huebner et al., 2012). Die Abschätzung der Gesamt-CR-Rate in dieser Meta-Analyse betrug nur 18% (95%-KI: 11,3; 24,5%). Diese CR-Rate war signifikant ($p < 0.0001$) geringer als die CR-Rate von 59% in der Zulassungsstudie.

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 (Seattle Genetics Inc., 2011; Pro et al., 2012). Deshalb konnte in der Zulassungsstudie wegen der dauerhaften Krankheitsremission noch keine mediane Dauer der CR berechnet werden. In einem Patientenregister von ASCT bei peripheren T-Zell Lymphomen (mit einer großen Anzahl von r/r sALCL) wurde eine mediane Dauer bis zur Progression von 0,4 Jahren gezeigt (Chen et al., 2008). Dabei war bei 7 von 34 Patienten mit progredienter Erkrankung sogar eine ASCT im Stadium der kompletten Remission bei der vorausgegangenen Therapie durchgeführt worden, was noch einmal die schwierige Prognose der r/r sALCL-Patienten verdeutlicht. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie zeigen, dass Brentuximabvedotin bei Patienten mit r/r sALCL eine sehr hohe Rate von dauerhaften kompletten Remissionen ermöglichen kann.

Brentuximabvedotin verlängert das progressionsfreie Überleben im Vergleich zur vorausgegangenen Chemotherapie

Der Zusatznutzen von Brentuximabvedotin im Vergleich zu anderen möglichen Therapien, die r/r sALCL-Patienten zur Verfügung stehen, konnte deutlich in einer im Studienprotokoll spezifizierten Analyse der Zulassungsstudie gezeigt werden (Seattle Genetics Inc., 2011). Im Laufe des Zulassungsverfahrens war diese Analyse vom CHMP positiv hervorgehoben worden (European Medicines Agency und Committee for Medicinal Products for Human Use, 2012). Die Analyse erfolgte intra-individuell, wobei die PFS mit Brentuximabvedotin beim gleichen Patienten mit der PFS der direkt vorausgegangenen Therapie verglichen wurde. Diese vorausgegangenen Therapien umfassten eine Vielzahl der derzeit verfügbaren und angewandten Therapien. Die dabei gefundene Hazard Ratio (HR) betrug 0,44 ($p < 0,001$). Dies weist darauf hin, dass das PFS nach Brentuximabvedotin im Vergleich zur vorausgegangenen Therapie signifikant verlängert ist und entspricht etwa einem 54%igen Rückgang des Risikos von Progression oder Tod des Patienten nach Behandlung mit Brentuximabvedotin im

Vergleich mit den bisher angewandten Therapien. Es zeigt sich, dass sich das PFS unabhängig von anderen Therapien bei Gabe von Brentuximabvedotin verlängert. Eine Kaplan-Meier-Kurve des PFS (per Studienarzt) nach Brentuximabvedotin (schwarze Linie) im Vergleich zum PFS der vorausgegangenen Therapie (rote Linie) zeigt diesen Vorteil von Brentuximabvedotin (Abbildung 6).



Quelle: (Seattle Genetics Inc., 2011) Figure 11-7

PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben)

Abbildung 6: Intraindividueller Vergleich des PFS von Brentuximabvedotin und der vorausgegangenen Chemotherapie

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

Es ist bekannt, dass der ALK-Status ein signifikanter prognostischer Faktor für die Erstlinientherapie ist [(Savage et al., 2008) und Abschnitt 3.2.1]. In der vorliegenden Zulassungsstudie zu Brentuximabvedotin konnte jedoch kein Unterschied in der ORR zwischen Patienten, die einen ALK-positiven Status (ORR 81%), und Patienten, die einen ALK-negativen Status (ORR 88%) haben, festgestellt werden (Seattle Genetics Inc., 2011). Des Weiteren war für die mediane Dauer der ORR kein Unterschied zwischen ALK-positivem (15,5 Monate) und ALK-negativem Status (13,0 Monate) zu beobachten (Seattle Genetics Inc., 2011).

Ein weiterer negativer prognostischer Faktor ist das Vorhandensein einer B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust >10%) (Tilly et al., 1997; Lopez-Guillermo et al., 1998). In der Zulassungsstudie wurde bei 82% der Patienten, die zu Behandlungsbeginn eine B-Symptomatik aufwiesen, ein Abklingen der B-Symptome beobachtet, wobei die mediane Zeit bis zum Abklingen bei 3,1 Wochen lag. Es konnte in der Studie kein Unterschied in der ORR zwischen Patienten mit B-Symptomatik (ORR 88%, n=17) und Patienten ohne B-

Symptomatik (ORR 85%, n=41) festgestellt werden. Des Weiteren war die mediane Dauer der ORR bei den beiden Gruppen in etwa gleich (12,9 Monate bei der Gruppe mit B-Symptomatik zu 13, 2 Monate bei der Gruppe ohne B-Symptomatik).

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

Behandlung mit Brentuximabvedotin kann Patienten eine ASCT oder allogene SCT ermöglichen

Nach Erreichen einer Remission wurde bei 16 Patienten eine ASCT (8 Patienten) oder allogene SCT (8 Patienten) durchgeführt, wobei bei 11 Patienten die Transplantation in CR erfolgte. Die mediane Dauer der ORR unterschied sich bei diesen Patienten nicht von der der Patientengruppe in CR ohne darauf folgende SCT (Pro et al., 2012).

Brentuximabvedotin zeigt gute Verträglichkeit

Die positiven Therapieergebnisse von Brentuximabvedotin wurden bei einer gleichzeitig guten Verträglichkeit des Medikaments erreicht. Von 58 Patienten hatten 62% (n=36) ein unerwünschtes Ereignis (engl. treatment emergent adverse event) Grad ≥ 3 . Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 43% der Patienten (n=25) auf, wovon 19% in Verbindung mit der Studienmedikation gebracht werden konnten (n=11). Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, traten bei 28% der Patienten (n=16) auf, wobei das häufigste Ereignis mit 6 Patienten die periphere sensorische Neuropathie war (Seattle Genetics Inc., 2011).

Von den häufigsten unerwünschte Ereignissen (engl. treatment emergent adverse event), die bei $\geq 20\%$ der Patienten auftraten, waren periphere sensorische Neuropathie die häufigsten Ereignisse (41%, n=24). Obwohl 53% der Patienten eine Form von peripherer Neuropathie erlebten, war sie in der Mehrheit der Fälle sensorischer Natur und entweder von Grad 1 oder 2. In 79% der Patienten (26 von 33) reduzierten sich die Symptome der peripheren Neuropathie oder verschwanden komplett.

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

In einer Studie mit Vincristin, die u.a. Patienten mit HL und NHL (zu denen das sALCL gehört) enthielten, wurde eine Inzidenz von peripherer Neuropathie von 61% berichtet (Watkins und Griffin, 1978). In einer anderen Studie in NHL wurde bei 31% der Patienten

sensorische Neuropathien vom Grad ≥ 3 in einer Phase-II-Studie mit liposomalem Vincristin berichtet (Sarris et al., 2000).

Allerdings ist ein Vergleich der Raten peripherer Neuropathien zwischen den Studien mit Brentuximabvedotin und Studien in der Literatur schwierig. Es gilt bei den in der Studie berichteten Nebenwirkungen zu beachten, dass die eingeschlossenen Patienten mit mehreren unterschiedlichen Kombinationen von Chemotherapien extrem stark vorbehandelt waren. Patienten mit r/r sALCL können bereits eine Neuropathie aufgrund früherer Behandlung mit neurotoxischer Chemotherapie, wie z.B. CHOP in der Standard-Erstlinientherapie für sALCL, erworben haben. Es ist bereits beschrieben, dass eine CHOP-basierte Chemotherapie bei T-Zell Lymphomen periphere Neuropathien verursachen kann (Kim et al., 2012). Zusätzlich sind periphere Neuropathien auch bei CD30-positiven T-Zell Lymphomen, zu denen das sALCL gehört, bereits als Symptom der eigentlichen Tumorerkrankung beschrieben worden (Sonobe et al., 1998). Weiterhin wird ein Vergleich dadurch erschwert, dass bei verschiedenen Studien unterschiedliche Skalen zur Messung der Neuropathien benutzt wurden.

Von den unerwünschten Ereignissen Grad 3 war Neutropenie in der Zulassungsstudie zu Brentuximabvedotin das häufigste (21%, n=12), ebenso unter den unerwünschten Ereignissen Grad 4 (5 Patienten) (Seattle Genetics Inc., 2011).

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

In einer Studien in 240 NHL-Patienten, zu denen auch das sALCL gehört, von denen 75% mit einem CHOP-basierten Regime therapiert wurden, wurde bei 35% der Patienten bereits beim ersten Therapiezyklus und bei 54% der Patienten bei allen Zyklen eine Grad 4 Chemotherapie-induzierte Neutropenie gefunden (Pettengell et al., 2009). Weiterhin wurde bei 9% der Patienten eine febrile Neutropenie beobachtet (Pettengell et al., 2009).

Auch hier ist ein Vergleich der Rate von Neutropenien zur Inzidenz in der Literatur schwierig, da die r/r ALCL-Patienten in der Zulassungsstudie stark vorbehandelt waren mit Therapien inklusive CHOP, die für eine hohe Rate an Neutropenien bekannt sind.

Die Mehrheit der Nebenwirkungen nach Brentuximabvedotin, die als Grad ≥ 3 periphere Neuropathie oder Neutropie eingestuft wurden, war reversibel und konnte mit Dosisverzögerung oder Dosisreduktion beherrscht werden und war vergleichbar mit dem Nebenwirkungsprofil von Standardchemotherapien. Es ist anzunehmen, dass das relativ gute Nebenwirkungsprofil z.T. auf den zielgerichteten Wirkmechanismus zurückzuführen ist, wobei nur CD30-positive Zellen durch Brentuximabvedotin angegriffen werden.

Zusammenfassung zum Ausmaß des Zusatznutzens

In der Zusammenschau der Studienergebnisse, der Zusatzanalysen und der zitierten Veröffentlichungen zeigt sich, dass Brentuximabvedotin anderen Therapieoptionen für das Patientenkollektiv im Anwendungsgebiet B überlegen ist. Die Behandlung von r/r-sALCL-Patienten mit Brentuximabvedotin stellt daher aus Sicht von Takeda Pharma einen erheblichen Zusatznutzen dar.

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

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Bundesweite epidemiologische Daten erwachsener Patienten mit r/r systemischem großzelligem anaplastischem Lymphom (sALCL) liegen nicht vor.

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

Prävalenz und Inzidenz der NHL in Deutschland

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

Nach Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) erkranken pro Jahr etwa 13.700 Personen neu an NHL (ICD-10 C82-85), davon 7.270 Männer und 6.430 Frauen (siehe Tabelle 3-6). Bei den über 20-Jährigen liegt die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr bei 13.539, davon 7.172 Männer und 6.367 Frauen. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate nach Europastandard beträgt bei Männern 13,7 pro 100.000 und bei Frauen 9,8 pro 100.000. Die 5-Jahres-Prävalenz liegt bei 22.400 Männern und bei 20.200 Frauen (Robert Koch-Institut, 2012b; Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID), 2012).

Tabelle 3-6: Neuerkrankungen, Erkrankungsraten und 5-Jahres-Prävalenz der Non- Hodgkin-Lymphome in Deutschland, gemäß RKI (Bezugsjahr 2008)

	Männer	Frauen	Gesamt
Neuerkrankungen pro Jahr (alle Altersstufen)	7.270	6.430	13.700
Neuerkrankungen pro Jahr (20 Jahre und älter)	7.172	6.367	13.539
Standardisierte Erkrankungsrate je 100.000 ¹	13,7	9,8	-
5-Jahres-Prävalenz (Alle Altersstufen)	22.400	20.200	42.600

¹ altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung; Bezugsjahr 2008

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

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

Nach Angaben der GEKID sind im Jahr 2009 in Deutschland etwa 14.228 Menschen neu an NHL erkrankt, davon 7.793 Männer und 6.435 Frauen (Tabelle 3-7. Die altersstandardisierte Rate (pro 100.000 Personen pro Jahr, altersstandardisiert nach dem Europastandard) betrug bei Männern 14,3 und bei Frauen 9,5. Angaben zur Prävalenz sowie zu altersspezifischen Erkrankungsraten werden in den Daten der GEKID nicht dokumentiert (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, 2012b).

Tabelle 3-7: Neuerkrankungen pro Jahr der NHL in Deutschland (Bezugsjahr 2009), gemäß GEKID

Geschlecht	Männer		Frauen		Gesamt
	Fallzahl	Rate	Fallzahl	Rate	
Bundesland	Fallzahl	Rate	Fallzahl	Rate	Fallzahl
Baden-Württemberg	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Bayern	1.023	12,8	843	8,5	1.866
Berlin	217	10,6	211	7,3	428
Brandenburg	196	11,4	179	8,2	375
Bremen	84	18,0	66	10,3	150
Hamburg	187	17,3	138	9,7	325
Hessen	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Mecklenburg-Vorpommern	165	14,3	158	10,3	323
Niedersachsen	874	15,8	682	10,3	1.556
NRW (nur RB Münster)	231	14,5	212	10,6	443
Rheinland-Pfalz	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.	n.v.
Saarland	97	14,2	86	9,2	183
Sachsen	405	13,4	395	10,1	800
Sachsen-Anhalt	224	13,2	192	8,1	416
Schleswig-Holstein	321	16,5	217	9,1	538
Thüringen	221	14,4	167	7,8	388
Deutschland (Hochrechnung)	7.793	14,3	6.435	9,5	14.228

NRW: Nord-Rhein-Westfalen; n.v.: nicht vorhanden; RB Münster: Regierungsbezirk Münster

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

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

Gemäß der Globocan Datenbank sind im Jahr 2008 13.623 Menschen an NHL erkrankt, davon 6.879 Männer und 6.744 Frauen (siehe Tabelle 3-8). Bei den über 15-Jährigen liegt die Zahl der Neuerkrankungen pro Jahr bei 13.526, davon 6.814 Männer und 6.712 Frauen. Die standardisierte Erkrankungsrate von Patienten mit 15 Jahre und mehr betrug bei Männern 9,3 und bei Frauen 9,9 pro 100.000. Die 5-Jahres-Prävalenz in der erwachsenen Bevölkerung (≥ 15 Jahre) lag bei 37.496, davon 19.119 Männer und 18.377 Frauen (International Agency for Research on Cancer, 2012e; International Agency for Research on Cancer, 2012j; International Agency for Research on Cancer, 2012a; International Agency for Research on

Cancer, 2012h; International Agency for Research on Cancer, 2012b; International Agency for Research on Cancer, 2012c; International Agency for Research on Cancer, 2012d; International Agency for Research on Cancer, 2012f; International Agency for Research on Cancer, 2012g).

Tabelle 3-8: Neuerkrankungen pro Jahr, Erkrankungsraten und 5-Jahres- Prävalenzen der NHL in Deutschland (Bezugsjahr 2008), gemäß Globocan

	Männer	Frauen	Gesamt
Neuerkrankungen pro Jahr (alle Altersstufen)	6.879	6.744	13.623
Neuerkrankungen pro Jahr (15 Jahre und älter)	6.814	6.712	13.526
Standardisierte Erkrankungsrate	9,30	9,90	11,30
Prävalenz (5 Jahre) (Erwachsene)	19.119	18.377	37.496

Quelle: (International Agency for Research on Cancer, 2012e; International Agency for Research on Cancer, 2012j; International Agency for Research on Cancer, 2012a; International Agency for Research on Cancer, 2012h; International Agency for Research on Cancer, 2012b; International Agency for Research on Cancer, 2012c; International Agency for Research on Cancer, 2012d; International Agency for Research on Cancer, 2012f; International Agency for Research on Cancer, 2012g)

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

Die altersspezifische Neuerkrankungen des RKI und von Globocan werden verwendet, um den Anteil der erwachsenen Patienten an allen NHL-Patienten zu ermitteln. Die ausgewiesenen Altersgruppen unterscheiden sich beim RKI (20 Jahre und älter) und Globocan (15 Jahre und älter), weshalb beide Quellen zur Bestimmung der niedrigen und hohen Wertes der Spannweite herangezogen wurden. Beide Quellen legen nahe, dass die überwiegende Zahl (98,8 bzw. 99,3%) der NHL bei Erwachsenen auftritt (siehe Tabelle 3-9). Der Basisfallwert wurde aus dem Mittelwert der oben genannten Anteile berechnet (99,1%).

Tabelle 3-9: Anteil Erwachsener an allen Patienten mit NHL

	RKI	Globocan
Neuerkrankungen pro Jahr (alle Altersstufen)	13.700	13.623
Neuerkrankungen pro Jahr (Erwachsene)	13.539	13.526
Anteil Erwachsene	98,8%	99,3%

RKI: Robert-Koch-Institut

¹ Definition Erwachsener: bei RKI: 20 Jahre und älter, bei Globocan: 15 Jahre und älter

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

Mittels der oben genannten Informationen ergeben sich für die Neuerkrankungen der Basisfall (berechnet als Mittelwert von 13.700 und 14.228) und die Spannweite. Zusätzlich ist die 5-Jahres-Prävalenz anhand des vom RKI berichteten Wertes angegeben (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Neuerkrankungen und Prävalenz der NHL in Deutschland

	Basisfall	Spannweite	
		Niedriger Wert	Hoher Wert
Neuerkrankungen pro Jahr (alle Altersstufen)	13.964	13.700	14.228
Anteil Erwachsene	99,1%	98,8%	99,3%
Neuerkrankungen pro Jahr (Erwachsene)	13.838	13.536	14.128
5-Jahres-Prävalenz (alle Altersstufen)	42.600	n.v.	n.v.

n.v.: nicht vorhanden

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

Bei den in Tabelle 3-10 angegebenen Daten handelt es sich um die verfügbaren Daten zur Epidemiologie der NHL in Deutschland. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass die epidemiologischen Daten nur geschätzt werden können, da gegenwärtig in Deutschland keine vollständige und flächendeckende Krebsregistrierung existiert. Die Werte zur Bestimmung

des Basisfalls und der Spannweite beziehen sich zudem auf zwei unterschiedliche Berichtsjahre (2008 bzw. 2009).

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede der Prävalenz und Inzidenz

Das NHL tritt in seltenen Fällen schon im Kindesalter auf, das Erkrankungsrisiko steigt jedoch mit zunehmendem Alter nahezu kontinuierlich an (siehe Tabelle 3-11). Im Mittel waren betroffene Männer bei Diagnosestellung 68 Jahre und Frauen 71 Jahre alt (Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID), 2012).

Tabelle 3-11: Altersspezifische Erkrankungsraten der Non-Hodgkin- Lymphome in Deutschland (Bezugsjahr 2008), gemäß Robert-Koch Institut

Alter (in Jahren)	Männer		Frauen	
	Neuerkrankungen	Inzidenzrate je 100.000	Neuerkrankungen	Inzidenzrate je 100.000
0-4	13	0,7	7	0,4
5-9	30	1,6	16	0,9
10-14	25	1,2	20	1,0
15-19	33	1,4	25	1,1
20-24	68	2,7	38	1,6
25-29	86	3,4	41	1,6
30-34	84	3,5	50	2,2
35-39	159	5,3	81	2,8
40-44	249	6,8	206	5,9
45-49	394	11,4	236	7,1
50-54	454	15,4	446	15,3
55-59	645	24,5	525	19,5
60-64	699	33,5	520	24,1
65-69	1.218	48,5	962	35,3
70-74	1.179	58,8	948	40,1
75-79	964	75,5	793	45,3
80-84	607	79,8	849	58,0
85+	366	79,6	672	51,4
Gesamt	7.270	13,7*	6430	9,8*

* altersstandardisierte Inzidenzrate nach Europastandard

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

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

Brentuximabvedotin wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r sALCL (SmPC/Fachinformation, 2012).

Die gemäß Zulassung relevante Zielpopulation weicht von der Anzahl der Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom ab und ist deutlich geringer. Primärdaten und folglich entsprechende publizierte Daten liegen für diese Zielpopulation nicht vor. Die Angaben zu Inzidenzen beruhen daher auf Annahmen.

Im Folgenden werden zwei Ansätze zur Schätzung der Anzahl der an sALCL erkrankten Patienten dargestellt.

Patienten mit sALCL (1. Ansatz)

In der Gruppe der NHL werden alle bösartigen Erkrankungen des lymphatischen Systems außer den Hodgkin-Lymphomen zusammengefasst. Das ALCL ist ein NHL der T-Zell-Reihe. Ausgehend von den Neuerkrankungen der NHL, die durch die Krebsregister verfügbar sind, wird die Anzahl der Patienten mit ALCL ermittelt. Der Anteil von erwachsenen Patienten mit ALCL an Patienten mit NHL wird in der Literatur mit etwa 2-3% angegeben (The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project, 1997; Skarbnik und Smith, 2012).

Innerhalb des ALCL muss das sALCL vom kutanen großzelligen anaplastischen Lymphom unterschieden werden (siehe Abschnitt 3.2.1). Die kutanen großzelligen anaplastischen Lymphome stehen nur für einen geringen Anteil aller ALCL Fälle und werden im Basisfall mit 5% angenommen. Der überwiegende Anteil von Patienten mit sALCL an allen ALCL Patienten liegt damit bei etwa 95%, als Spannweite werden 90-100% angesetzt. Daraus ergibt sich die Anzahl der Neuerkrankten mit sALCL mit 329 (Spannweite 244 bis 424) (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Inzidenz von erwachsenen Patienten mit systemisch anaplastisch großzelligem Lymphom (sALCL)

	Basisfall	Spannweite	
		Niedriger Wert	Hoher Wert
Neuerkrankungen Non-Hodgkin-Lymphome pro Jahr (Erwachsene)	13.838	13.536	14.128
Anteil der ALCL an allen Non-Hodgkin-Lymphomen bei Erwachsenen	2,5%	2,0%	3,0%
Neuerkrankungen mit ALCL pro Jahr (Erwachsene)	346	271	424
Anteil der Patienten mit sALCL an allen erwachsenen Patienten mit ALCL	95,0%	90,0%	100,0%
Neuerkrankungen mit sALCL pro Jahr (Erwachsene)	329	244	424

ALCL: Anaplastic Large-Cell Lymphoma (anaplastisches großzelliges Lymphom); sALCL: systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma (Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom)

Quelle: (The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project, 1997; Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, 2012b; Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID), 2012; Skarbnik und Smith, 2012)

Patienten mit sALCL (2. Ansatz)

In einigen regionalen deutschen Krebsregistern werden neben den Neuerkrankungen an NHL (ICD-10 C82-85) gesondert die Neuerkrankungen an peripheren und kutanen T-Zell-Lymphomen (ICD-10 C84) berichtet. Setzt man die Anzahl der Patienten mit ICD-10 C84 mit der Anzahl der Patienten mit ICD-10 C82-85 ins Verhältnis, ergibt sich der Anteil an Patienten mit peripheren und kutanen T-Zell-Lymphomen an allen Patienten mit NHL. Dabei weisen im Durchschnitt 8,9% der Patienten mit NHL periphere und kutane T-Zell-Lymphome auf (Spannweite 6,0-11,2%) (siehe Tabelle 3-13). Diese Zahl findet in den Daten des RKI Bestätigung, hiernach stellen die peripheren und kutanen T-Zell-Lymphome (ICD-10 C84) 7 bis 9% aller NHL dar (Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID), 2012).

Tabelle 3-13: Anteil von Patienten mit peripherem und kutanem T-Zell-Lymphom an allen Non-Hodgkin-Lymphom Patienten

Bundesland	ICD-10 C82-85	ICD-10 C84	Verhältnis	Bezugsjahr
Bremen	150	9	6,0%	2009
Hamburg	325	34	10,5%	2009
Niedersachsen	1404	91	6,5%	2009
Westfalen-Lippe	1415	158	11,2%	2009
Regierungsbezirk Münster	443	49	11,1%	2009
Schleswig-Holstein	538	29	5,4%	2009
Gewichteter Durchschnitt			8,7%	
Minimum			5,4%	
Maximum			11,2%	

ICD-10 C82-85: Non-Hodgkin-Lymphome; ICD-10 C84: periphere und kutane T-Zell-Lymphome

Quelle: (Bremer Krebsregister, 2012; Epidemiologisches Krebsregister Hamburg, 2012; Epidemiologisches Krebsregister N. R. W., 2012b; Epidemiologisches Krebsregister N. R. W., 2012a; Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen, 2012; Krebsregister Schleswig-Holstein, 2012)

Der Anteil der Patienten mit sALCL an den Patienten mit peripheren und kutanen T-Zell-Lymphomen wird im Report des „International Peripheral T-Cell Lymphoma Projects“ berichtet. Dieser Anteil liegt bei 12,1% (Savage et al., 2008). Diese Schätzung ergibt im Basisfall 146 Patienten mit sALCL bei einer Spannweite von 88 bis 191 (Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Anteil von erwachsenen Patienten mit peripherem und kutanen T-Zell-Lymphom an allen erwachsenen NHL Patienten

	Basisfall	Spannweite	
		Niedriger Wert	Hoher Wert
Neuerkrankungen Non-Hodgkin-Lymphome pro Jahr (Erwachsene)	13.838	13.536	14.128
Anteil der peripheren und kutanen T-Zell-Lymphome an allen Non-Hodgkin-Lymphomen	8,7%	5,4%	11,2%
Neuerkrankungen periphere und kutane T-Zell-Lymphome pro Jahr (Erwachsene)	1.204	731	1.582
Anteil der sALCL an peripheren und kutanen T-Zell-Lymphomen	12,1%	12,1%	12,1%
Neuerkrankungen sALCL pro Jahr (Erwachsene)	146	88	191

sALCL: systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma (systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom)

Quellen: (Savage et al., 2008; Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID), 2012)

Anzahl der Patienten mit r/r sALCL

Der erste Ansatz ist aufgrund der Schätzung des Anteils der kutanen großzelligen anaplastischen Lymphome mit größeren Unsicherheiten verbunden als der zweite Ansatz. Zur weiteren Berechnung wird daher nur der zweite Ansatz berücksichtigt. Als Basisfallwert der Patienten mit sALCL werden daher 146 Patienten angesetzt, die Spannweite reicht von 88 bis 191 Erkrankten. Weiterhin ist für die Identifikation der Zielpopulation nur der Teil der Patienten mit r/r sALCL zu berücksichtigen.

Der Anteil rezidivierter oder refraktärer erwachsener Patienten mit sALCL wurde ebenfalls der Literatur entnommen: Delsol et al. berichten einen Anteil von 30%, Fanin et al. einen Anteil von 20 bis 45% (Fanin et al., 1999; Delsol et al., 2009). Für den Basisfallwert wurde daher ein Anteil von 30% herangezogen (Spannweite 20 bis 45%).

Die Inzidenz von erwachsenen **Patienten mit r/r sALCL** in Deutschland liegt für den Basisfall bei **44 Patienten**. Die Spannweite beträgt 18 bis 86 Patienten (Tabelle 3-15).

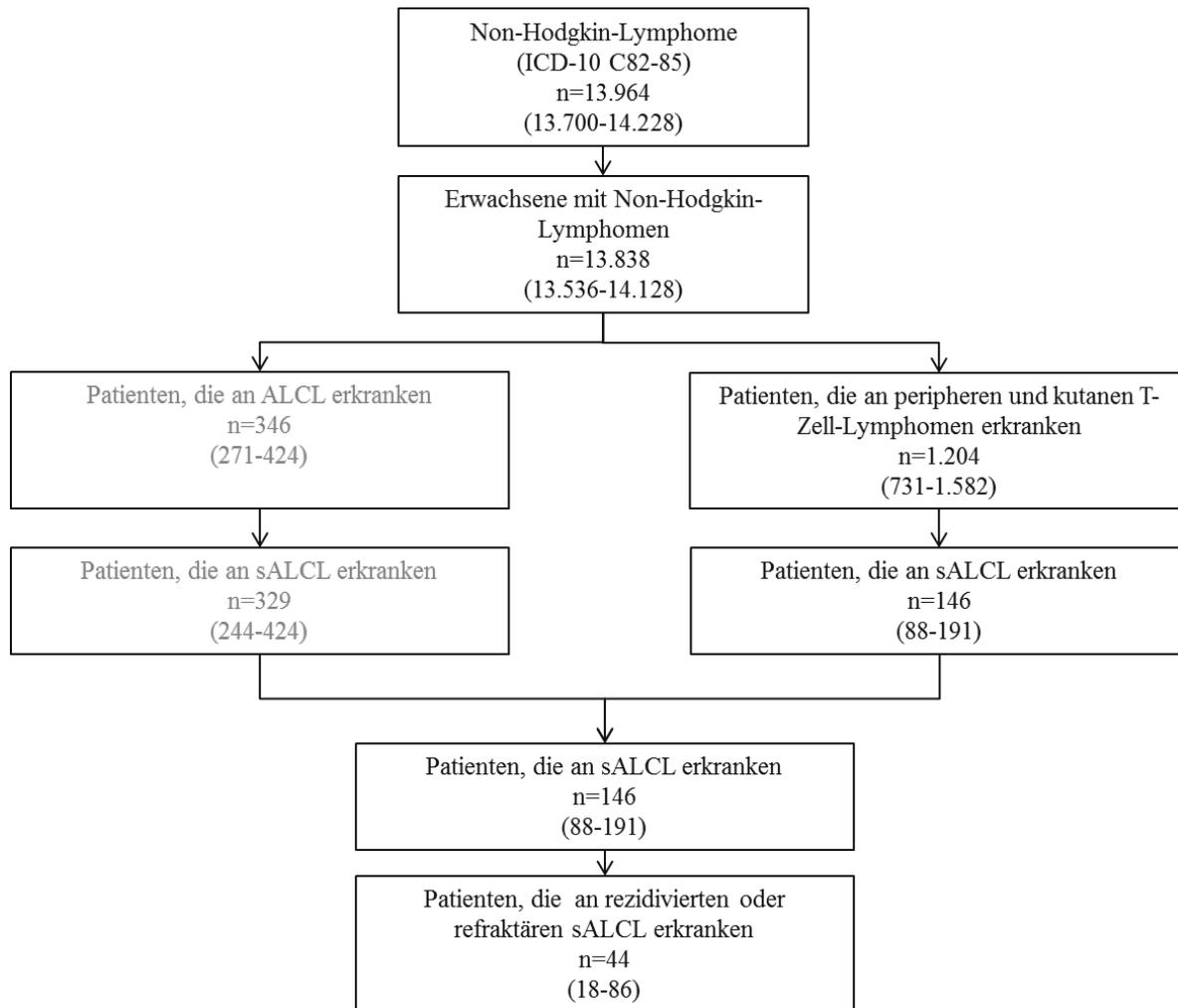
Tabelle 3-15: Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom pro Jahr in Deutschland

	Basisfall	Spannweite	
		Niedriger Wert	Hoher Wert
Neuerkrankungen mit sALCL pro Jahr (Erwachsene)	146	88	191
Anteil der Patienten mit rezidierten oder refraktären sALCL	30,0%	20,0%	45,0%
Patienten mit rezidierten oder refraktärem sALCL pro Jahr	44	18	86

sALCL: systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma (Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom)

Quelle: (Fanin et al., 1999; Delsol et al., 2009), Eigene Berechnungen

Die Abbildung 7 stellt dar, wie viele Patienten in Deutschland für eine Therapie mit Brentuximabvedotin in der Indikation sALCL in Frage kommen.



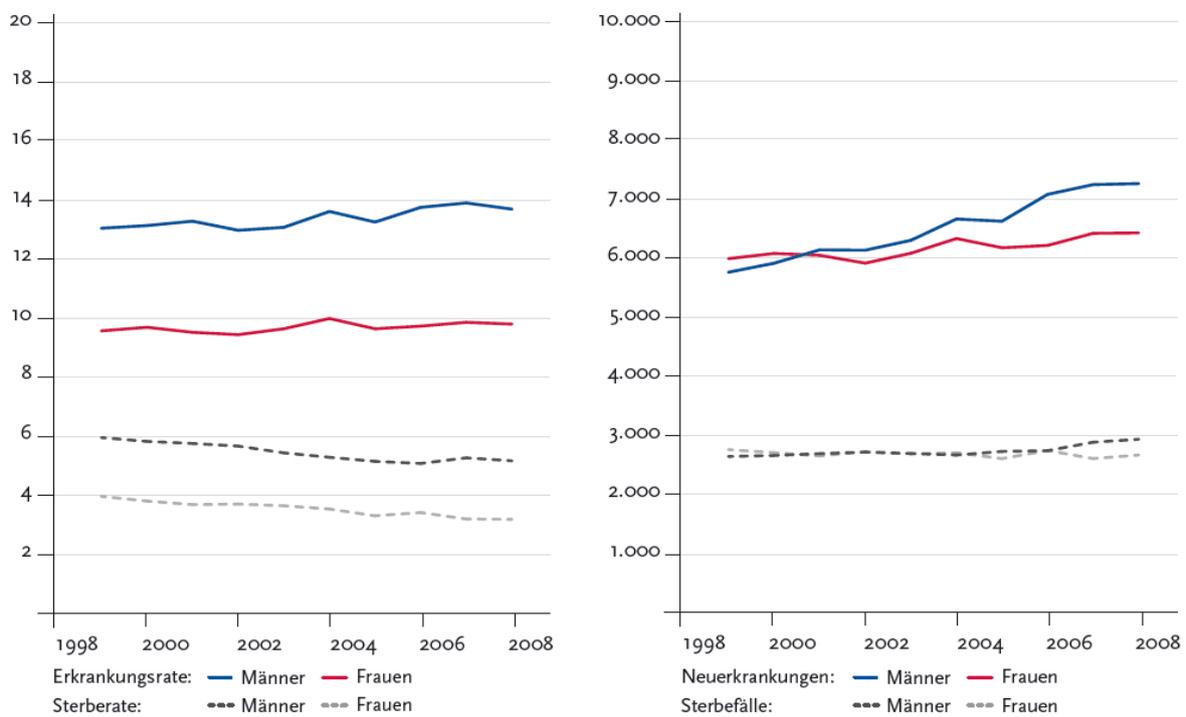
ALCL: Anaplastic Large-Cell Lymphoma (anaplastisches großzelliges Lymphom) ; sALCL: systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma (systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom)

Abbildung 7: Schematische Darstellung der Zielpopulation in der Indikation sALCL

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

Für die NHL zeigen epidemiologische Daten zwischen 2000 und 2008 steigende altersstandardisierte Erkrankungsraten (Abbildung 8). Diese sind vor dem Hintergrund sinkender Erkrankungsraten bei den Leukämien zu sehen, da die chronisch lymphatischen Leukämien bei der Klassifikation immer häufiger den niedrig malignen NHL zugeordnet werden (Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID), 2012). Aus den gestiegenen altersstandardisierten Erkrankungsraten lässt sich also kein tatsächlicher Anstieg der Inzidenz für das NHL oder das sALCL im Speziellen ableiten. Daher wird angenommen, dass in den nächsten fünf Jahren keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz zu erwarten sind. Die

Vorausberechnung der Prävalenz ist aufgrund der mangelnden Datenbasis ebenfalls nicht möglich.



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

Abbildung 8: Entwicklung von altersstandardisierter Erkrankungsrate und Neuerkrankungen in Deutschland im Zeitverlauf 1998-2008

Zur Entwicklung der Prävalenz liegen keine weiterführenden Daten vor.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Brentuximabvedotin	37 (Spannweite: 15 - 73)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

In Deutschland sind von 81,75 Millionen Einwohnern (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2012) 69,50 Millionen Personen GKV-Versicherte (G. K. V. Spitzenverband, 2012). Dies entspricht einem Anteil von 85% der Gesamtbevölkerung. Es wird angenommen, dass für die genannte Indikation von Brentuximabvedotin zwischen Privat-Versicherten, Nicht-Versicherten und GKV-Versicherten kein Unterschied besteht. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 37 GKV-Patienten in der Zielpopulation ($44 \cdot 85\%$), bei einer Spannweite von 15 bis 73 Patienten.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Brentuximabvedotin (ADCETRIS®)	Brentuximabvedotin wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem sALCL.	Erheblich	37 (Spannweite: 15 - 73)
Für Brentuximabvedotin als Orphan Drug wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt	-	-	-

sALCL: systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma (Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

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

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

Für Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2

Die für Kapitel 3.2.1 und 3.2.2. zugrunde liegende Information wurde auf Basis einer orientierenden Literaturrecherche erhoben. Es wurden, je nach Sprache der Internetseite, folgende Suchbegriffe verwendet.

- Lymphom / lymphoma
- Non-Hodgkin
- anaplastischen großzelligen Lymphom /systemic anaplastic large cell lymphoma
- Klassifikation / classification
- Epidemiologie / epidemiology
- Therapie / therapy
- Brentuximabvedotin

Folgende Internetseiten wurden dabei nach relevanten Informationen durchsucht:

- www.rki.de
- www.leitlinien.de
- www.awmf.de
- www.dgho.de
- www.krebsgesellschaft.de
- www.lymphome.de
- www.ebmt.org
- www.pubmed.org
- www.nice.org.uk
- www.nccn.org

Es wurden Übersichtsarbeiten und Leitlinien eingeschlossen, die (neben allgemeinen Informationen zu NHL oder T-Zell-Lymphomen) Informationen zur Epidemiologie, der Klassifikation, dem Krankheitsverlauf und der Therapie des sALCL enthielten. Die verwendete Primärliteratur wurde anhand der Suchstrategie und mittels der Sekundärliteratur identifiziert.

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

- www.fda.gov
- www.ema.europa.eu

Für Abschnitt 3.2.3

Die Informationsbeschaffung epidemiologischer Kennzahlen erfolgte durch Recherchen der Internetpräsenzen des Robert Koch-Instituts, der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) und des Statistischen Bundesamts. Außerdem wurden die Internetpräsenzen der Krebsregister der Bundesländer nach relevanten Informationen durchsucht.

Für Abschnitt 3.2.4

Die Fachinformation für Brentuximabvedotin liegt dem pharmazeutischen Unternehmer vor (SmPC/Fachinformation, 2012). Die weiteren Angaben zur Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ergeben sich aus anderen Abschnitten des Dossiers.

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

- [1] Ascani, S., Gherlinzoni, F., Sabbatini, E., et al. 1997. Peripheral T-cell lymphomas. Clinico-pathologic study of 168 cases diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. *Ann Oncol*, 8, 583-592.
- [2] Benharroch, D., Meguerian-Bedoyan, Z., Lamant, L., et al. 1998. ALK-positive lymphoma: a single disease with a broad spectrum of morphology. *Blood*, 91, 2076-84.
- [3] Bremer Krebsregister. 2012. Krebsregister Datenbank Abfrage (Non-Hodgkin-Lymphome, Periphere und kutane T-Zell-Lymphome). Verfügbar: http://www.bips.uni-bremen.de/bkr_data/index.php [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [4] Chen, A. I., McMillan, A., Negrin, R. S., et al. 2008. Long-term results of autologous hematopoietic cell transplantation for peripheral T cell lymphoma: the Stanford experience. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 14, 741-7.
- [5] Corradini, P., Doderio, A., Zallio, F., et al. 2004. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 22, 2172-6.

- [6] d'Amore, F., Relander, T., Lauritzsen, G. F., et al. 2012. Up-Front Autologous Stem-Cell Transplantation in Peripheral T-Cell Lymphoma: NLG-T-01. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30, 3093-9.
- [7] Dearden, C. E., Johnson, R., Pettengell, R., et al. 2011. Guidelines for the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms (excluding cutaneous T-cell lymphoma). *Br.J.Haematol.*, 153, 451-485.
- [8] Delsol, G., Brugieres, L., Gaulard, P., et al. 2009. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive and anaplastic large cell lymphoma ALK-negativ. *Hematology Meeting Reports*, 3, 51-57.
- [9] Eastern Cooperative Oncology, G. 2006. ECOG Performance Status. Verfügbar: http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf_stat.html [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [10] Eichenauer, D. A., Engert, A., Dreyling, M., et al. 2011. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 22, 55-58.
- [11] Epidemiologisches Krebsregister Hamburg. 2012. Datenbankabfrage (Non-Hodgkin-Lymphome, Periphere und kutane T-Zell-Lymphome). Verfügbar: <http://www.krebsregister-hamburg.de/index.php> [Aufgerufen am 27.07.2012].
- [12] Epidemiologisches Krebsregister N. R. W. 2012a. Datenbankabfrage Regierungsbezirk Münster (Non-Hodgkin-Lymphome, Periphere und kutane T-Zell-Lymphome). Verfügbar: http://www.krebsregister.nrw.de/index.php?id=114&no_cache=1 [Aufgerufen am 27.07.2012].
- [13] Epidemiologisches Krebsregister N. R. W. 2012b. Datenbankabfrage Landesteil Westfalen-Lippe (Non-Hodgkin-Lymphome, Periphere und kutane T-Zell-Lymphome). Verfügbar: http://www.krebsregister.nrw.de/index.php?id=115&no_cache=1 [Aufgerufen am 27.07.2012].
- [14] Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. 2012. Krebs in Niedersachsen 2009. Verfügbar: http://www.krebsregister-niedersachsen.de/registerstelle/dateien/jahresberichte/jb2009gesamt/JB2009_Gesamtbbericht_Internetversion.pdf [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [15] European Medicines Agency & Committee for Medicinal Products for Human Use. 2012. CHMP assessment report: Adcetris (Data on file).
- [16] Falini, B., Pileri, S., Zinzani, P. L., et al. 1999. ALK+ lymphoma: clinico-pathological findings and outcome. *Blood*, 93, 2697-706.
- [17] Fanin, R., Ruiz de Elvira, M. C., Sperotto, A., et al. 1999. Autologous stem cell transplantation for T and null cell CD30-positive anaplastic large cell lymphoma: analysis of 64 adult and paediatric cases reported to the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.*, 23, 437-442.
- [18] Ferreri, A. J., Govi, S., Pileri, S. A., et al. 2012. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative. *Critical reviews in oncology/hematology*.
- [19] Foss, F. M., Zinzani, P. L., Vose, J. M., et al. 2011. Peripheral T-cell lymphoma. *Blood*, 117, 6756-6767.
- [20] Foss, H. D., Marafioti, T. & Stein, H. 2000. Die vielen Gesichter des anaplastischen großzelligen Lymphoms. *Pathologie*, 21, 124-136.
- [21] G. K. V. Spitzenverband. 2012. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung. Verfügbar: <http://www.gkv->

- spitzenverband.de/media/dokumente/presse/zahlen_und_grafiken/gkv_kennzahlen_1/GKV_Kennzahlen_gesamt_Q1_Booklet.pdf [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [22] Gallamini, A., Stelitano, C., Calvi, R., et al. 2004. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood*, 103, 2474-2479.
- [23] Gascoyne, R. D., Aoun, P., Wu, D., et al. 1999. Prognostic significance of anaplastic lymphoma kinase (ALK) protein expression in adults with anaplastic large cell lymphoma. *Blood*, 93, 3913-3921.
- [24] Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. 2012a. Der interaktive Krebs-Atlas der GEKID - Methodische Hinweise. Verfügbar: <http://www.gekid.de/> [Aufgerufen am 25.04.2012].
- [25] Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. 2012b. Krebsneuerkrankungen (Inzidenz), altersstandardisierte Rate [Europastandard] (je 100.000 Einwohner) - C82-C85 Non-Hodgkin-Lymphom. Verfügbar: http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/CurrentVersion/Tabellen/Tabellen_D.php?Method=INCIDENCE_EU&ICD10=C81&Year_from=2009&Year_to=2010&Men=on&Women=on&Rates=on&Cases=on [Aufgerufen am 23.07.2012].
- [26] Gisselbrecht, C., Gaulard, P., Lepage, E., et al. 1998. Prognostic significance of T-cell phenotype in aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood*, 92, 76-82.
- [27] Harris, N. L., Jaffe, E. S., Stein, H., et al. 1994. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*, 84, 1361-92.
- [28] Herold, G. 2012. Maligne Lymphome. *Innere Medizin*.
- [29] Huebner, D., Chi, A. X. & Liu, Y. 2012. Activity of Brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large-cell lymphoma: comparisons with meta-analyses of historical chemotherapy data (abstract n. 0205). *Haematologica*, 97, 82.
- [30] International Agency for Research on Cancer. 2012a. GLOBOCAN 2008 - Germany Estimated Cancer Incidence, All Ages: Male. Verfügbar: http://globocan.iarc.fr/summary_table_pop.asp?selection=78276&title=Germany&age_from=1&age_to=10&sex=1&type=0&PDF=1&window=1&sort=0&submit=%A0Execute%A0 [Aufgerufen am 30.05.2012].
- [31] International Agency for Research on Cancer. 2012b. GLOBOCAN 2008 - Germany Estimated Cancer Incidence, Age 15+: Female. Verfügbar: http://globocan.iarc.fr/summary_table_pop.asp?selection=78276&title=Germany&age_from=2&age_to=10&sex=2&type=0&PDF=1&window=1&sort=0&submit=%A0Execute%A0 [Aufgerufen am 30.05.2012].
- [32] International Agency for Research on Cancer. 2012c. GLOBOCAN 2008 - Germany Estimated Cancer Incidence, Age 15+: Male. Verfügbar: http://globocan.iarc.fr/summary_table_pop.asp?selection=78276&title=Germany&age_from=2&age_to=10&sex=1&type=0&PDF=1&window=1&sort=0&submit=%A0Execute%A0 [Aufgerufen am 30.05.2012].
- [33] International Agency for Research on Cancer. 2012d. GLOBOCAN 2008 - Germany Estimated Cancer Prevalence, Adult Population: Both Sexes. Verfügbar: <http://globocan.iarc.fr/> [Aufgerufen am 02.07.2012].

- [34] International Agency for Research on Cancer. 2012e. GLOBOCAN 2008 - Germany Estimated Cancer Incidence, All Ages: Both Sexes. Verfügbar: http://globocan.iarc.fr/summary_table_pop.asp?selection=78276&title=Germany&age_from=1&age_to=10&sex=0&type=0&PDF=1&window=1&sort=0&submit=%A0Execute%A0 [Aufgerufen am 10.05.2012].
- [35] International Agency for Research on Cancer. 2012f. GLOBOCAN 2008 - Germany Estimated Cancer Prevalence, Adult Population: Female. Verfügbar: <http://globocan.iarc.fr/> [Aufgerufen am 10.05.2012].
- [36] International Agency for Research on Cancer. 2012g. GLOBOCAN 2008 - Germany Estimated Cancer Prevalence, Adult Population: Male. Verfügbar: <http://globocan.iarc.fr/> [Aufgerufen am 10.05.2012].
- [37] International Agency for Research on Cancer. 2012h. GLOBOCAN 2008 - Germany Estimated Cancer Incidence, Age 15+: Both Sexes. Verfügbar: http://globocan.iarc.fr/summary_table_pop.asp?selection=78276&title=Germany&age_from=2&age_to=10&sex=0&type=0&PDF=1&window=1&sort=0&submit=%A0Execute%A0 [Aufgerufen am 30.05.2012].
- [38] International Agency for Research on Cancer. 2012i. GLOBOCAN 2008 - Data Sources and Methods. Verfügbar: <http://globocan.iarc.fr/method/method.asp?country=276> [Aufgerufen am 25.04.2012].
- [39] International Agency for Research on Cancer. 2012j. GLOBOCAN 2008 - Germany Estimated Cancer Incidence, All Ages: Female. Verfügbar: http://globocan.iarc.fr/summary_table_pop.asp?selection=78276&title=Germany&age_from=1&age_to=10&sex=2&type=0&PDF=1&window=1&sort=0&submit=%A0Execute%A0 [Aufgerufen am 25.04.2012].
- [40] Jaffe, E. S. 2009. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *Hematology.Am.Soc.Hematol.Educ.Program.*, 1, 523-531.
- [41] Jost, L. M., Stahel, R. A. & ESMO Guidelines Task Force. 2005. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of relapsed large cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*, 16, i60-i61.
- [42] Kim, S. J., Yoon, D. H., Kang, H. J., et al. 2012. Bortezomib in combination with CHOP as first-line treatment for patients with stage III/IV peripheral T-cell lymphomas: A multicentre, single-arm, phase 2 trial. *European journal of cancer*.
- [43] Kompetenznetz Maligne Lymphome. 2012. Anaplastisches großzelliges Lymphom. Verfügbar: <http://www.lymphome.de/InfoLymphome/PathologieUndKlassifikation/KlassNHL/AnaplaGrossLymph.jsp> [Aufgerufen am 23.10.2012].
- [44] Krebsregister Schleswig-Holstein. 2012. Datenbankabfrage (Non-Hodgkin-Lymphome, Periphere und kutane T-Zell-Lymphome). Verfügbar: <http://www.cancer-sh.de/datenbank/index.html> [Aufgerufen am 27.07.2012].
- [45] Lopez-Guillermo, A., Cid, J., Salar, A., et al. 1998. Peripheral T-cell lymphomas: initial features, natural history, and prognostic factors in a series of 174 patients diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. *Ann Oncol*, 9, 849-55.
- [46] Majhail, N. S., Weisdorf, D. J., Defor, T. E., et al. 2006. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 12, 1065-72.

- [47] National Comprehensive Cancer Network. 2012. Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Hodgkin's Lymphoma. Version 2. Verfügbar: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [48] National Institute for Clinical Excellence. 2003. Guidance on Cancer Services: Improving Outcomes in Haematological Cancers. The Manual. Verfügbar: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/NICE_HAEMATOLOGICAL_CSG.pdf [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [49] Pettengell, R., Bosly, A., Szucs, T. D., et al. 2009. Multivariate analysis of febrile neutropenia occurrence in patients with non-Hodgkin lymphoma: data from the INC-EU Prospective Observational European Neutropenia Study. *British journal of haematology*, 144, 677-85. Epub 2008 Dec 1.
- [50] Philip, T., Armitage, J. O., Spitzer, G., et al. 1987. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*, 316, 1493-8.
- [51] Prince, H. M., Crump, M., Imrie, K., et al. 1996. Intensive therapy and autotransplant for patients with an incomplete response to front-line therapy for lymphoma. *Ann Oncol*, 7, 1043-9.
- [52] Pro, B., Advani, R., Brice, P., et al. 2012. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30, 2190-6.
- [53] Querfeld, C., Khan, I., Mahon, B., et al. 2010. Primary cutaneous and systemic anaplastic large cell lymphoma: clinicopathologic aspects and therapeutic options. *Oncology*, 24, 574-87.
- [54] Reimer, P. 2010. Impact of autologous and allogeneic stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphomas. *Advances in hematology*, 2010, 320624.
- [55] Robert-Koch-Institut. 2012. Krebs in Deutschland 2007/2008. Kapitel 3.23 Non-Hodgkin-Lymphome. Verfügbar: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/kid_2012_c82-85.pdf [Aufgerufen am 18.09.2012].
- [56] Robert Koch-Institut. 2012a. Krebs in Deutschland 2007/2008. Kapitel 3.22 Morbus Hodgkin. Verfügbar: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/kid_2012_c81.pdf;jsessionid=5112DF282F96560BDE4ACFEBACECB2ED.2_cid298?_blob=publicationFile [Aufgerufen am 25.09.2012].
- [57] Robert Koch-Institut. 2012b. Datensätze zum Downloaden - ICD-10 C82-85 (Non-Hodgkin-Lymphome). Verfügbar: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/Datenbankabfrage/datensaetze_gesamt_tabelle.html [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [58] Robert Koch-Institut (RKI) & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). 2012. Krebs in Deutschland 2007/2008. Verfügbar: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf?_blob=publicationFile [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [59] Sarris, A. H., Hagemester, F., Romaguera, J., et al. 2000. Liposomal vincristine in relapsed non-Hodgkin's lymphomas: early results of an ongoing phase II trial. *Ann Oncol*, 11, 69-72.

- [60] Savage, K. J., Harris, N. L., Vose, J. M., et al. 2008. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood*, 111, 5496-504.
- [61] Savage, K. J. 2011. Therapies for peripheral T-cell lymphomas. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2011, 515-24.
- [62] Schmitz, N., Trumper, L., Ziepert, M., et al. 2010. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*, 116, 3418-25.
- [63] Seattle Genetics Inc. 2011. A Phase 2 study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL). Clinical Study Report (Data on file).
- [64] Skarbnik, A. P. & Smith, M. R. 2012. Brentuximab vedotin in anaplastic large cell lymphoma. *Expert Opin.Biol.Ther.*, 12, 633-639.
- [65] SmPC/Fachinformation. 2012. CHMP Opinion 19 Juli, deutsche Übersetzung.
- [66] Sonobe, M., Yasuda, H., Okabe, H., et al. 1998. Neuropathy associated with angioimmunoblastic lymphadenopathy-like T-cell lymphoma. *Internal medicine*, 37, 631-4.
- [67] Statistisches Bundesamt Deutschland. 2012. Bevölkerungsstand. Verfügbar: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/GeschlechtStaatsangehoerigkeit.html> [Aufgerufen am 27.09.2012].
- [68] Stein, H., Foss, H. D., Durkop, H., et al. 2000. CD30(+) anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood*, 96, 3681-95.
- [69] Südwestdeutsches Tumorzentrum Comprehensive Cancer Center Tübingen. 2011. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. Maligne Lymphome. Verfügbar: http://www.medizin.uni-tuebingen.de/uktmedia/Einrichtungen/Zentren/Tumorzentrum/PDF_Archiv/TLL/TLL_Lymphome.pdf [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [70] Swain, S. M. & Arezzo, J. C. 2008. Neuropathy associated with microtubule inhibitors: diagnosis, incidence, and management. *Clinical advances in hematology & oncology : H&O*, 6, 455-67.
- [71] The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project 1997. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*, 89, 3909-3918.
- [72] Tilly, H., Gaulard, P., Lepage, E., et al. 1997. Primary anaplastic large-cell lymphoma in adults: clinical presentation, immunophenotype, and outcome. *Blood*, 90, 3727-34.
- [73] Vose, J., Armitage, J., Weisenburger, D., et al. 2008. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J.Clin.Oncol.*, 26, 4124-4130.
- [74] Watkins, S. M. & Griffin, J. P. 1978. High incidence of vincristine-induced neuropathy in lymphomas. *British medical journal*, 1, 610-2.
- [75] Zamkoff, K. W., Matulis, M. D., Mehta, A. C., et al. 2004. High-dose therapy and autologous stem cell transplant does not result in long-term disease-free survival in patients with recurrent chemotherapy-sensitive ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma. *Bone marrow transplantation*, 33, 635-8.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Brentuximabvedotin (ADCETRIS®)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem sALCL	In Zyklen	8 Zyklen 16 Zyklen	1 1
Für Brentuximabvedotin als Orphan Drug wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt	-	-	-	-

sALCL: systemic anaplastic large cell lymphoma (Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Die Angaben in Tabelle 3-18 basieren auf der Fachinformation zu Brentuximabvedotin [(SmPC/Fachinformation, 2012) Abschnitt 5.1]:

Die empfohlene Dosis beträgt 1,8 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird. Es werden bis zu 16 Zyklen empfohlen (mindestens 8 Zyklen),

bis entweder eine progressive Erkrankung auftritt bzw. ein Abbruch der Therapie wegen nicht kontrollierbarer Nebenwirkungen vorgenommen werden muss.

Als Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr werden daher sowohl die mindestens vorgegebenen 8 Zyklen sowie die maximale Anzahl von 16 Zyklen berücksichtigt. Dabei ist allerdings zu beachten, dass für die Routineversorgung die Annahme, dass alle Patienten die maximale Anzahl von 16 Zyklen erhalten, eine Überschätzung darstellt. Dies konnte bereits in der Zulassungsstudie beobachtet werden. „Zehn (10) Patienten (17%) erhielten 16 Zyklen mit Brentuximabvedotin, der Medianwert der verabreichten Zyklen war 7 (Bereich von 1 bis 16)“ (SmPC/Fachinformation, 2012).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-18). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Brentuximabvedotin (ADCETRIS®)	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem sALCL	8 (Mindestens vorgegebene Behandlungstage pro Patient pro Jahr) 16 (Maximale Behandlungstage pro Patient pro Jahr)
Für Brentuximabvedotin als Orphan Drug wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt	-	-

sALCL: systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma (systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom)

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Brentuximabvedotin (ADCETRIS®)	1.126,4 mg (8 Zyklen) 2.252,8 mg (16 Zyklen)
Für Brentuximabvedotin als Orphan Drug wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

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

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

Für das durchschnittliche Alter eines erwachsenen Patienten wurde das mittlere Erkrankungsalter eines Patienten mit NHL anhand der Datensätze des Zentrums für Krebsregisterdaten des RKI berechnet. Dabei wurde angenommen, dass das Alter eines durchschnittlichen erwachsenen Patienten mit r/r sALCL nicht vom Alter eines Patienten mit NHL abweicht. Das ermittelte Alter liegt für Männer bei 65 Jahren und für Frauen bei 66 Jahren (Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID), 2012; Statistisches Bundesamt Deutschland, 2012).

Das mittlere Körpergewicht eines Mannes in der Altersklasse 65 bis unter 70 Jahren beträgt 84,4 kg. Das mittlere Körpergewicht einer Frau in der Altersklasse 65 bis unter 70 Jahren beträgt 71,2 kg (Statistisches Bundesamt Deutschland, 2012). Anhand der Anzahl an Neuerkrankungen für Männer (7.172 Fälle) und Frauen (6.367 Fälle) wird der gewichtete Mittelwert für das Körpergewicht eines durchschnittlichen Patienten berechnet. Das

Körpergewicht eines durchschnittlichen erwachsenen Patienten mit NHL beträgt somit 78,2 kg.

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs ist in Tabelle 3-21 dargestellt. Die Dosis pro Zyklus für einen durchschnittlichen Patienten liegt bei 140,8 mg pro Zyklus. Bei mindestens 8 vorgegebenen Behandlungstagen pro Patient pro Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch 1.126,4 mg. Bei maximal 16 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch 2.252,8 mg.

Tabelle 3-21: Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs

Bezeichnung	Ergebnis	Quelle
Durchschnittliches Alter bei Erkrankung an Non-Hodgkin-Lymphom (Männer)	65 Jahre	Eigene Berechnung anhand RKI
Durchschnittliches Alter bei Erkrankung an Non-Hodgkin-Lymphom (Frauen)	66 Jahre	Eigene Berechnung anhand RKI
Mittleres Körpergewicht der Altersklasse 65 bis unter 70 Jahren (Männer)	84,4 kg	Statistisches Bundesamt
Mittleres Körpergewicht der Altersklasse 65 bis unter 70 Jahren (Frauen)	71,2 kg	Statistisches Bundesamt
Gewichtetes mittleres Körpergewicht eines durchschnittlichen Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom (basierend auf Neuerkrankungen)	78,2 kg	Eigene Berechnung anhand RKI
Empfohlene Dosis pro Zyklus	1,8 mg/kg	Fach- und Gebrauchsinformation Brentuximabvedotin
Dosis pro Zyklus für einen durchschnittlichen Patienten	140,8 mg	Eigene Berechnung
Jahresdurchschnittsverbrauch (Mindestanzahl von 8 Zyklen)	1.126,4 mg	Eigene Berechnung
Jahresdurchschnittsverbrauch (maximale Anzahl von 16 Zyklen)	2.252,8 mg	Eigene Berechnung

Quellen: (Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID), 2012; SmPC/Fachinformation, 2012; Statistisches Bundesamt Deutschland, 2012)

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

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Folgende Rabatte wurden berücksichtigt:

- **Herstellerrabatt von 16 Prozent** auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Herstellers (3.967,86 €) nach §130a Abs. 1a SGB V: **634,88 €**
- **Apothekenabschlag** nach §130 Abs. 1 Satz 1 SGB V: **2,05 €**

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

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

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

Jede einzelne Durchstechflasche muss mit 10,5 ml Wasser für Injektionszwecke bis auf eine Endkonzentration von 5mg/ml rekonstituiert werden und anschließend in einen Infusionsbeutel mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Lösung zur Injektion gegeben werden (SmPC/Fachinformation, 2012). Daher werden die Apothekeneinkaufspreise für Wasser für

Injektionszwecke sowie Natriumchlorid Infusionslösung ebenfalls zur Berechnung angesetzt [Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung), Anlage 3 Teil 2 Nr. 4-6] (G. K. V. Spitzenverband, 2009).

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

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

Die genaue Berechnung der Arzneimittelkosten nach der Hilfstaxe ist in Tabelle 3-23 dargestellt:

Tabelle 3-23: Berechnung der Arzneimittelkosten nach der Hilfstaxe

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

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

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Brentuximabvedotin (ADCETRIS®)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem -sALCL-	Verabreichung durch einen Onkologen	1	8 (8 Zyklen) 16 (16 Zyklen)
		Überwachung während und nach der Infusion	1	8 (8 Zyklen) 16 (16 Zyklen)
		Komplettes Blutbild vor jeder Verabreichung	1	8 (8 Zyklen) 16 (16 Zyklen)
Für Brentuximabvedotin als Orphan Drug wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt	-	-	-	-

sALCL: systemic anaplastic large cell lymphoma (Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-24 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

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

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

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

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

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

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

Die genauen Angaben zur Berechnung sind in Tabelle 3-26 dargestellt:

Tabelle 3-26: Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab

¹ Die Pauschale kann einmal pro Quartal abgerechnet werden.

² Zur Berechnung des Durchschnitts der Grundpauschale für Onkologen wurde der Anteil der Neuerkrankungen von 20 bis 59 Jahren (63%), sowie der Anteil der Neuerkrankungen ab 60 Jahren (37%) berechnet (Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID), 2012).

Quellen: (Allgemeine Ortskrankenkassen Bayern, 2010; Allgemeine Ortskrankenkassen Bayern, 2011; Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2011; Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2012a; Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2012b; Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID), 2012)

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

Geben Sie in Tabelle 3-27 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-24 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-25 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-16 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-17 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-27: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Brentuximabvedotin (ADCETRIS®)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem sALCL	Verabreichung durch einen Onkologen	282,54 (8 Zyklen) 565,08 (16 Zyklen)	10.453,98 (8 Zyklen) ¹ 20.907,96 (16 Zyklen) ²
		Überwachung während und nach der Infusion	124,80 (8 Zyklen) 249,60 (16 Zyklen)	4.617,60 (8 Zyklen) ³ 9.235,20 (16 Zyklen) ⁴
		Komplettes Blutbild vor jeder Verabreichung	8,80 (8 Zyklen) 17,60 (16 Zyklen)	325,60 (8 Zyklen) ⁵ 651,20 (16 Zyklen) ⁶
Für Brentuximabvedotin als Orphan Drug wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt	-	-	-	-

sALCL: systemic anaplastic large cell lymphoma (Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom)

¹ Die Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro betragen bei 8 Zyklen für die Untergrenze 4.238,10€ und für die Obergrenze 20.625,42€

² Die Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro betragen bei 16 Zyklen für die Untergrenze 8.476,20€ und für die Obergrenze 41.250,84€

³ Die Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro betragen bei 8 Zyklen für die Untergrenze 1.872,00€ und für die Obergrenze 9.110,40€

⁴ Die Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro betragen bei 16 Zyklen für die Untergrenze 3.744,00€ und für die Obergrenze 18.220,80€

⁵ Die Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro betragen bei 8 Zyklen für die Untergrenze 132,00€ und für die Obergrenze 642,40€

⁶ Die Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro betragen bei 16 Zyklen für die Untergrenze 264,00€ und für die Obergrenze 1.284,80€

(Spannweite Anzahl Patienten für Berechnung: 15–73)

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-28 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-16, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-17) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Brentuximabvedotin (ADCETRIS®)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem sALCL	103.219,74 (8 Zyklen)	3.819.130,38 (8 Zyklen) ¹
		206.439,48 (16 Zyklen)	7.638.260,76 (16 Zyklen) ²
Für Brentuximabvedotin als Orphan Drug wird keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt	-	-	-

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-16, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-17 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

sALCL: systemic anaplastic large cell lymphoma (Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom)

¹ 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).

² 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).

Für Brentuximabvedotin wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Damit ist auch kein Vergleich der Jahrestherapiekosten notwendig. Dennoch werden im Folgenden beispielhaft die Kosten einer autologen Stammzelltransplantation und einer allogenen Stammzelltransplantation dargestellt, um die Jahrestherapiekosten von Brentuximabvedotin mit denen der Behandlungsalternativen (siehe Abschnitt 3.2.2) in Bezug setzen zu können. Die allogene Stammzelltransplantation kann mit klassischer oder dosisreduzierter (Reduced-Intensity Conditioning, RIC) Konditionierung durchgeführt werden. Aufgrund der niedrigeren Toxizität werden hier die Kosten einer RIC allogenen Stammzelltransplantation dargestellt.

Kosten einer autologen Stammzelltransplantation

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

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

Die Berechnung wurde exemplarisch für einen Patienten mit ALK-positivem sALCL (ICD-10 C84.6) durchgeführt.

Kosten der Stammzellentnahme (autologe Stammzelltransplantation)

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

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

Der Einheitliche Basisfallwert liegt für 2012 bei 2.991,53 € (siehe Tabelle 3-29) (G. K. V. Spitzenverband, 2011).

Tabelle 3-29: Kosten der autologen Stammzelltransplantation (Stammzellentnahme)

Kategorie	Beschreibung	Eingabedaten
Hauptdiagnosen	Stammzellspender	Z52.01
Nebendiagnose	ALK-positives sALCL	C84.6
Prozeduren	Entnahme von hämatopoetischen Stammzellen aus peripherem Blut zur Eigenspende	5-410.10
Kategorie		
Beschreibung der Ausgabedaten des Webgroupers		
Ausgabedaten		
Berücksichtigte DRG	Stammzellentnahme bei Eigenspende ohne Chemotherapie	A42B
Verweildauer	Mittlere Verweildauer	5 Tage
	Untere Grenzverweildauer	2 Tage
	Obere Grenzverweildauer	10 Tage
Einheitlicher Basisfallwert		2.991,53 €
Effektives Kostengewicht		1,365
Effektives Entgelt		4.083,44 €

sALCL: systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma (systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom); ALK: Anaplastische Lymphomkinase; DRG: Diagnosis Related Groups (Diagnosebezogene Fallgruppen)

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

Kosten der Stammzelltransplantation (autologe Stammzelltransplantation)

Die Berechnung der Kosten der Stammzelltransplantation wird anhand der Prozedur „Transfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen Autolog nach In-vitro-Aufbereitung“ (8-805.03) durchgeführt (siehe Tabelle 3-30) (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2011).

Als Hauptdiagnose wurde ALK-positives sALCL (ICD-10 C84.6) verwendet (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2011).

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

Tabelle 3-30: Kosten der autologen Stammzelltransplantation (Stammzelltransplantation)

Kategorie	Beschreibung	Eingabedaten
Hauptdiagnosen	ALK-positives sALCL	C84.6
Nebendiagnose		
Prozeduren	Transfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen nach In-vitro-Aufbereitung	8-805.03
Kategorie		
Beschreibung der Ausgabedaten des Webgroupers		
Ausgabedaten		
Berücksichtigte DRG	Knochenmarktransplantation/ Stammzelltransfusion autolog, außer bei Plasmozytom, Alter >15 Jahre	A15B
Verweildauer	Mittlere Verweildauer	24 Tage
	Untere Grenzverweildauer	8 Tage
	Obere Grenzverweildauer	33 Tage
Einheitlicher Basisfallwert		2.991,53 €
Effektives Kostengewicht		8,288
Effektives Entgelt		24.793,80 €

sALCL: systemic anaplastic large cell lymphoma (Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom); ALK: Anaplastische Lymphomkinase; DRG: Diagnosis Related Groups (Diagnosebezogenen Fallgruppen)

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

Gesamtkosten (autologe Stammzelltransplantation)

Die Gesamtkosten der autologen Stammzelltransplantation werden als Summe der Kosten der Stammzellentnahme und der Stammzelltransplantation berechnet. Die Summe beträgt 28.877,24 €

Kosten einer allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung

Zur Berechnung der Kosten einer allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung wurde der Kodierleitfaden Hämatologie Onkologie und Stammzelltransplantation der DGHO herangezogen (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2011).

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

Die Berechnung wurde exemplarisch für einen Patienten mit ALK-positivem sALCL (ICD-10 C84.6) durchgeführt.

Kosten der Stammzellentnahme (RIC allogene SCT)

Für die Berechnung der Kosten der Stammzellentnahme bei Fremdspender (siehe Tabelle 3-31) wurde angenommen, dass die Entnahme aus peripherem Blut erfolgt. Wie in Modul 2 (Abschnitt 2.1.2) dargestellt, werden aufgrund des schnelleren Anwachsens des Spendertransplantats und der schnelleren hämatopoetischen Rekonstitution Stammzellen bevorzugt aus peripherem Blut gewonnen (Copelan, 2006; Ljungman et al., 2010).

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

Tabelle 3-31: Kosten der allogenen Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung (Stammzellentnahme)

Kategorie	Beschreibung	Eingabedaten
Hauptdiagnosen	Stammzellenspender	Z52.01
Nebendiagnose	ALK-positives sALC-Lymphom	C84.6
Prozeduren	Entnahme von hämatopoetischen Stammzellen aus peripherem Blut zur Eigenspende	5-410.11
Kategorie		
Beschreibung des Ausgabedaten des Webgroupers		
Ausgabedaten		
Berücksichtigte DRG	Stammzellentnahme bei Fremdspender	Z42Z
Verweildauer	Mittlere Verweildauer	0 Tage
	Untere Grenzverweildauer	0 Tage
	Obere Grenzverweildauer	0 Tage
Einheitlicher Basisfallwert		2.991,53 €
Effektives Kostengewicht		0
Effektives Entgelt		-

sALCL: systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma (systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom); ALK: Anaplastische Lymphomkinase; DRG: Diagnosis Related Groups (Diagnosebezogenen Fallgruppen)

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

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

Kosten der Stammzelltransplantation (RIC allogene SCT)

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

Als Hauptdiagnose wurde „ALK+ sALC-Lymphom“ (ICD-10 C84.6) verwendet (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2011).

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

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

Kategorie	Beschreibung	Eingabedaten
Hauptdiagnosen	ALK-positives sALCL	C84.6
Nebendiagnose		
Prozeduren	Tranfusion von peripher gewonnenen hämatopoetischen Stammzellen nach In-vitro-Aufbereitung	8-805.42
Kategorie	Beschreibung der Ausgabedaten des Webgroupers	Ausgabedaten
Berücksichtigte DRG	Knochenmarktransplantation/ Stammzelltransfusion, allogen, außer bei Plasmozytom oder mit Graftversus-host-Krankheit Grad III und IV, mit In-vitro-Aufbereitung	A04A
Verweildauer	Mittlere Verweildauer	50 Tage
	Untere Grenzverweildauer	17 Tage
	Obere Grenzverweildauer	67 Tage
Einheitlicher Basisfallwert		2.991,53 €
Effektives Kostengewicht		30,964
Effektives Entgelt		92.629,73 €

sALCL: systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma (systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom); ALK: Anaplastische Lymphomkinase; DRG: Diagnosis Related Groups (Diagnosebezogenen Fallgruppen)

Das effektive Entgelt wird dabei mit 92.629,73 € angegeben (siehe Tabelle 3-32).

Gesamtkosten (RIC-allogene SCT)

Die Gesamtkosten der allogenen SCT werden als Summe der Kosten der Stammzellentnahme und der Stammzelltransplantation berechnet. Die Summe beträgt 97.528,73 € (4.899,00 €+92.629,73 €).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Brentuximabvedotin ist das einzige in Deutschland zugelassene Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem sALCL. Es gibt in Anwendungsgebiet B keine Behandlungsalternative mit einem geschätzten 12-Monats-Gesamtüberleben von 70% (Pro et al., 2012).

Da in Anwendungsgebiet B keine allgemein anerkannte und effektive Behandlungsalternative existiert, rechnet Takeda Pharma mit einem Versorgungsanteil von 90% der Patienten der Zielpopulation. Die verbleibenden 10% werden der Behandlung mit experimentellen Substanzen zugerechnet.

Brentuximabvedotin ist bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat-Dihydrat, α -Trehalose-Dihydrat, Polysorbat 80 und Bleomycin) kontraindiziert (SmPC/Fachinformation, 2012). Des Weiteren muss die Gabe von Brentuximabvedotin bei den in Abschnitt 3.4.4 genannten Reaktionen dauerhaft eingestellt werden. In der Zulassungsstudie führten die Nebenwirkungen bei 28% der Patienten zum Therapieabbruch (Seattle Genetics Inc., 2011).

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

Bei Berücksichtigung des erwarteten Versorgungsanteils reduziert sich die Zielpopulation von 37 Patienten auf 33 Patienten. Aufgrund von Nebenwirkungen ist mit Therapieabbruch von 9 Patienten zu rechnen. Somit wird davon ausgegangen, dass 19 Patienten dauerhaft ambulant mit Brentuximabvedotin behandelt werden.

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

Für die reduzierte Zielpopulation von 32 Patienten ergeben sich für 8 Zyklen Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 1.925.699,42 € sowie für 16 Zyklen Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 3.851.398,86 € (siehe Tabelle 3-33).

Tabelle 3-33: Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der erwarteten Versorgungsanteile

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Brentuximabvedotin (ADCETRIS®)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem sALCL	101.352,60 (8 Zyklen)	1.925.699,42 (8 Zyklen)
		202.705,20 (16 Zyklen)	3.851.398,86 (16 Zyklen)

sALCL: systemic anaplastic large cell lymphoma (systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom);

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Verteilung der Neuerkrankungen am Hodgkin-Lymphom wurde auf der Internetseite des Zentrums für Krebsdaten des Robert-Koch Instituts identifiziert (Robert Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID), 2012).

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

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

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

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

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

- [1] Allgemeine Ortskrankenkassen Bayern. 2010. Zusatzvereinbarung zur Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten "Onkologie-Vereinbarung" (Anlage 7 zu den Bundesmantelverträgen). Verfügbar: http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/by/arztundpraxis/vertraege/by_ap_vertraege_onkologie_zusatz_010110.pdf [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [2] Allgemeine Ortskrankenkassen Bayern. 2011. 1. Nachtrag zur Zusatzvereinbarung zur Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten "Onkologie-Vereinbarung" (Anlage 7 zu den Bundesmantelverträgen). Verfügbar: http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/by/arztundpraxis/vertraege/onkologievereinb_nachtrag1_zusatzvereinb_01_07_2011.pdf [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [3] Copelan, E. A. 2006. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N.Engl.J.Med.*, 354, 1813-1826.
- [4] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. 2011. Kodierleitfaden Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation. Version 2011. Verfügbar: <http://www.dgho.de/informationen/dokumente-der-arbeitskreise/arbeitskreis-drg-dokumentation-kodierung/Kodierleitfaden%202011.pdf> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [5] Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. 2012. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2012. Verfügbar: www.dimdi.de/dynamic/de/klasi/downloadcenter/atcddd/version2012/atcddd-amtlich-2012.pdf [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [6] G. K. V. Spitzenverband. 2009. Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung). Verfügbar: http://www.apothekerverband-bvda.de/fileadmin/user_upload/Mitgliederbereich/Krankenkasse/Vertraege/Hilfstaxe_Anlage3_Vertrag_inkl_Anl.pdf [Aufgerufen am 24.09.2012].

- [7] G. K. V. Spitzenverband. 2011. Vereinbarung gemäß § 10 Abs. 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2012 zwischen dem GKV-Spitzenverband, Berlin, dem Verband der privaten Krankenversicherung e.V., Köln - gemeinsam - und der Deutschen Krankenhausgesellschaft, Berlin. Verfügbar: http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/BBFW_2012.pdf [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [8] Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. 2012. DRG-Entgeltkatalog: G-DRG-Version Verfügbar: http://g-drg.de/cms/content/download/3329/28000/version/5/file/Anlagen_DRG-Entgeltkatalog_2012_111129.pdf [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [9] Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2011. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten "Onkologie-Vereinbarung" (Anlage 7 zu den Bundesmantelverträgen). Verfügbar: <http://daris.kbv.de/daris/link.asp?ID=1003695720> [Aufgerufen am 19.06.2012].
- [10] Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2012a. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2012. Verfügbar: <http://daris.kbv.de/daris/link.asp?ID=1003757070> [Aufgerufen am 23.10.2012].
- [11] Kassenärztliche Bundesvereinigung. 2012b. Beschluss des Bewertungsausschusses nach § 87 Abs. 1 Satz 1 SGB V in seiner 266. Sitzung am 14. Dezember 2011 zur Weiterentwicklung der vertragsärztlichen Vergütung im Jahr 2012 mit Wirkung zum 1. Januar 2012 bis zum 31. Dezember 2012. Verfügbar: <http://daris.kbv.de/daris/link.asp?ID=1003764761> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [12] Klinikum der Universität München. 2012. Anlage zum Behandlungsvertrag für stationäre Behandlung. Entgelttarif für Krankenhäuser im Anwendungsbereich des KHEntgG und der BpflV und Unterrichtung des Patienten gemäß § 8 KHEntgG und § 14 BpflV, gültig ab 01.10.2012. Verfügbar: http://www.klinikum.uni-muenchen.de/download/de/Klinikaufenthalt/Preisliste_2012-1001.pdf [Aufgerufen am 23.10.2012].
- [13] Lauer Fischer. 2012a. WEBAPO LAUER-Taxe. Preisabfrage Wasser für Injektionszwecke. Preis- und Produktstand: 15.06.2012. Verfügbar: <http://taxe.lauer-fischer.de/Taxe/PreiseBasis.aspx> [Aufgerufen am 19.06.2012].
- [14] Lauer Fischer. 2012b. WEBAPO LAUER-Taxe. Preisabfrage Infusionsbesteck Optiflo. Preis- und Produktstand: 15.06.2012. Verfügbar: <http://taxe.lauer-fischer.de/Taxe/PreiseBasis.aspx> [Aufgerufen am 19.06.2012].
- [15] Lauer Fischer. 2012c. WEBAPO LAUER-Taxe. Preisabfrage Natriumchlorid Trägerlösung Infusionslösung. Preis- und Produktstand: 15.06.2012. Verfügbar: <http://taxe.lauer-fischer.de/Taxe/PreiseBasis.aspx> [Aufgerufen am 19.06.2012].
- [16] Ljungman, P., Bregni, M., Brune, M., et al. 2010. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant.*, 45, 219-234.
- [17] Pro, B., Advani, R., Brice, P., et al. 2012. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30, 2190-6.
- [18] Robert Koch-Institut (RKI) & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). 2012. Krebs in Deutschland 2007/2008. Verfügbar: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf?blob=publicationFile [Aufgerufen am 24.09.2012].

- [19] Seattle Genetics Inc. 2011. A Phase 2 study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL). Clinical Study Report (Data on file).
- [20] SmPC/Fachinformation. 2012. CHMP Opinion 19 Juli, deutsche Übersetzung.
- [21] Statistisches Bundesamt Deutschland. 2012. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Gesundheitsverhalten- und gefährdungen, Life Style, Ernährung: Körpermaße der Bevölkerung. Verfügbar: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=3233003&nummer=223&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=21819536 [Aufgerufen am 11.07.2012].
- [22] Universitätsklinikum Münster. 2012. Webgrouper. Verfügbar: http://drg.uni-muenster.de/index.php?option=com_webgrouper&view=webgrouper&Itemid=26 [Aufgerufen am 05.08.2012].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

„In klinischen Studien wurden bei Patienten mit erhöhtem Body Mass Index (BMI) mit oder ohne Diabetes mellitus in der Anamnese über Fälle von Hyperglykämie berichtet. Allerdings sollten bei jedem Patienten, bei dem ein hyperglykämisches Ereignis auftritt, die Glukosewerte im Serum eng überwacht werden.“

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

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

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

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

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

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

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

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd., 2012) beschrieben und im CHMP Assessment Report veröffentlicht werden, sind in Tabelle 3-34 dargestellt.

Tabelle 3-34: Zusammenfassung des Risk-Management-Plans

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

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

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

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
		werden. Gegebenenfalls muss eine Diabetes-Behandlung erfolgen.
Stevens-Johnson-Syndrom	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>FI, Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; FI, Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</p> <p>Unter Brentuximabvedotin wurden Stevens-Johnson-Syndrome angegeben. Wenn es zu einem Stevens-Johnson-Syndrom kommt, muss die Behandlung mit Brentuximabvedotin abgebrochen und eine geeignete medikamentöse Therapie verabreicht werden.</p>
Tumorlyse-Syndrom	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>FI, Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; FI, Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</p> <p>Unter Brentuximabvedotin wurden Tumorlyse-Syndrome angegeben. Bei Patienten mit einem schnell proliferierendem Tumor und hoher Tumoralast besteht die Gefahr eines TLS. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht und nach gängiger medizinischer Praxis behandelt werden. Zur Behandlung des TLS zählen u. a. aggressive Flüssigkeitszufuhr, Überwachung der Nierenfunktion, Ausgleich von Elektrolytabweichungen, eine antihyperurikämische Therapie sowie eine Supportivtherapie.</p>
Antikörper gegen die Behandlung	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz • Geplante Studie SGN35-014 • Geplante Studie zum kutanen T-Zell-Lymphom (C25001) 	<p>FI, Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; FI, Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen</p> <p>Es wurden sofortige und verzögerte infusionsbedingte Reaktionen sowie anaphylaktische Reaktionen angegeben. Patienten sollten während und nach der Infusion sorgfältig überwacht werden. Wenn es zu einer anaphylaktischen Reaktion kommt, muss die Gabe von Brentuximabvedotin sofort gestoppt und das Arzneimittel dauerhaft abgesetzt werden. Es muss eine geeignete medikamentöse Therapie verabreicht werden. Zu den Symptomen einer Anaphylaxie zählen u. a. Urtikaria, Angioödem, Hypotonie und Bronchospasmus.</p> <p>Wenn es zu einer IRR kommt, sollte die Infusion gestoppt und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Nach Abklingen der Symptome kann die Infusion eventuell mit geringerer Geschwindigkeit fortgesetzt werden. Patienten, bei denen es früher bereits zu einer IRR gekommen ist, sollten vor weiteren Infusionen prämediziert werden. Die Prämedikation kann aus Paracetamol, einem Antihistaminikum und einem Corticosteroid bestehen. Infusionsbedingte Reaktionen kommen bei Patienten mit Antikörpern gegen Brentuximabvedotin häufiger vor.</p> <p>Patienten mit rezidiviertem oder therapieresistentem HL und sALCL wurden in zwei Phase-II-Studien alle 3 Wochen mit Hilfe eines Elektrochemilumineszenz-</p>

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

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
		<p>embryofetale Letalität.</p> <p>Es liegen keine Daten darüber vor, ob Brentuximabvedotin oder seine Stoffwechselprodukte in die menschliche Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder ist nicht auszuschließen. Wenn eine stillende Mutter behandelt werden muss, muss entschieden werden, ob sie nicht weiter stillt oder die Behandlung mit Brentuximabvedotin abbricht bzw. nicht beginnt. Hierbei ist ein mögliches Risiko für das Kind beim Stillen gegen den therapeutischen Nutzen für die Mutter abzuwägen.</p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Brentuximabvedotin und bis zu 30 Tage nach der letzten Behandlungsdosis zwei wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden.</p> <p>Die Auswirkung von Brentuximabvedotin auf die menschliche männliche Fertilität wurde nicht untersucht. Allerdings deuten Toxizitätsstudien bei Ratten mit wiederholten Behandlungsdosen auf eine mögliche Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit und Fertilität durch Brentuximabvedotin. In nicht-klinischen Studien hat Brentuximabvedotin zu einer Hodentoxizität geführt. Es kann die männliche Fertilität verändern. Eine Hodenatrophie und -degeneration war nach einer 16-wöchigen behandlungsfreien Zeit partiell reversibel. MMAE hat aneugene Eigenschaften. Daher wird Männern, die mit Brentuximabvedotin behandelt werden, empfohlen, vor der Behandlung Spermienproben einzufrieren und lagern zu lassen und während sowie bis zu 6 Monate nach der letzten Behandlungsdosis keine Kinder zu zeugen.</p>
Thymusabbau (Kinder)	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz • Studie bei Javaneraffen (2-3 Jahre alt) • Geplante Studie C25002 • Geplante Studie C25004 	<p>Abschnitt 4.2 der FI, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung</p> <p>Abschnitt 5.3 der FI, Präklinische Daten zur Sicherheit</p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 18 Jahren wurde nicht untersucht. Hierzu liegen keine Daten vor. In nicht-klinischen Studien wurden eine lymphoide Depletion und ein geringeres Thymusgewicht festgestellt. Dies ist vereinbar mit einer pharmakologischen Störung der Mikrotubuli durch MMAE, das von Brentuximabvedotin stammt.</p>
Febrile Neutropenie	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz • Sicherheitsstudie nach Markteinführung (MA25101) 	<p>Abschnitt 4.2 der FI, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung; Abschnitt 4.4 der FI, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; Abschnitt 4.8 der FI, Nebenwirkungen</p> <p>Während der Behandlung mit Brentuximabvedotin wurde über febrile Neutropenie (Fieber unklaren Ursprungs ohne klinisch oder mikrobiologisch nachgewiesene Infektion mit einer absoluten Neutrophilenzahl von $< 1,0 \times 10^9/l$, Fieber $\geq 38,5^\circ\text{C}$) berichtet. Vor jeder Gabe sollte ein großes Blutbild bestimmt werden. Patienten sollten engmaschig auf</p>

Sicherheitsbedenken	Handlungsempfehlungen für Pharmakovigilanz (routinemäßig und zusätzlich)	Handlungsempfehlungen für Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)
		Fieber überwacht und nach gängiger medizinischer Praxis behandelt werden, wenn es zu einer febrilen Neutropenie kommt.
Wechselwirkung mit Arzneimitteln, die die CYP3A4-Aktivität verändern	Routinemäßige Pharmakovigilanz	<p>Abschnitt 4.5 der FI, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen der Wechselwirkung; Abschnitt 5.2 der FI, Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p>Die gleichzeitige Gabe von Brentuximabvedotin und starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren kann die Inzidenz von Neutropenien erhöhen. Hinweise zum Auftreten einer Neutropenie stehen in Abschnitt 4.2 der FI, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung (Abschnitt 4.5 der FI, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen der Wechselwirkung).</p> <p>Es ist nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Gabe von Brentuximabvedotin und CYP3A4-Induktoren Auswirkungen auf die Sicherheit oder Wirksamkeit hat (Abschnitt 4.5 der FI, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Formen der Wechselwirkung).</p> <p>Die Konzentration von MMAE-Metaboliten wurde im menschlichen Plasma nicht bestimmt. Mindestens ein Metabolit von MMAE hat sich in vivo als aktiv erwiesen.</p>
Wichtige fehlende Informationen		
Sicherheit bei Kindern	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz • Das pädiatrische Prüfkonzept sieht folgende geplante Studien vor: • Studie bei Javaneraffen (2-3 Jahre alt) • Studie C25002: Phase I bei pädiatrischen Patienten (5 bis < 18 Jahre) • Studie C25004: Phase I bei pädiatrischen Patienten (5 bis < 18 Jahre) 	<p>Abschnitt 4.2 der FI, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung; Abschnitt 5.2 der FI, Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 18 Jahren wurde formell nicht untersucht. Hierzu liegen keine Daten vor. An klinischen Studien mit Brentuximabvedotin haben nicht genügend Patienten unter 18 Jahren teilgenommen, um zu bestimmen, ob das PK-Profil sich von dem erwachsener Patienten unterscheidet.</p>
Sicherheit bei älteren Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Pharmakovigilanz • Sicherheitsstudie nach Markteinführung (MA25101) 	<p>Abschnitt 4.2 der FI, Dosierung, Art und Dauer der Anwendung; Abschnitt 5.2 der FI, Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit bei älteren Patienten im Alter von mindestens 65 Jahren wurde nicht untersucht. Hierzu liegen keine Daten vor. An klinischen Studien mit Brentuximabvedotin haben nicht genügend Patienten im Alter von mindestens 65 Jahren teilgenommen, um zu</p>

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

ABVD: Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbacin, ATA: Antitherapeutic Antibodies (Antikörper gegen die Behandlung), DNA: Desoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure), FI: Fachinformation, HL: Hodgkin-Lymphom, IRR: Infusion-Related Reaction (Infusionsbedingte Reaktionen), JCV: John Cunningham Virus, MMAE: Monomethyl auristatin E, MRT: Magnetresonanztomographie, PCR: Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion), P-gp: Permeability glycoprotein (Multidrug Resistance Protein 1, MDR1), PK: Pharmakokinetik, PML: Progressive Multifokale Leukoencephalopathie, RMP: Risk Management Plan, sALCL: systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom), TLS: Tumorlysesyndrom

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

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

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

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Weitere relevante Angaben der Fachinformation sind im Folgenden wörtlich zitiert:

Dosierung

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

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

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

Die Patienten sollten während und nach der Infusion überwacht werden.

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

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

Anpassung der Dosierung

Neutropenie

Wenn sich während der Behandlung eine Neutropenie entwickelt, sollte die Gabe der nächsten Dosis verzögert werden. Siehe Tabelle 3-35 unten für entsprechende Dosierungsempfehlungen.

Tabelle 3-35: Dosierungsempfehlungen bei Neutropenie

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

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

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

Periphere Neuropathie

Die folgende Tabelle 3-36 enthält Dosierungsempfehlungen für den Fall, dass sich während der Behandlung eine periphere sensorische oder motorische Neuropathie entwickelt oder verschlechtert.

Tabelle 3-36: Dosierungsempfehlungen für den Fall, dass sich eine periphere sensorische oder motorische Neuropathie entwickelt oder verschlechtert

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

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

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern (unter 18 Jahren) ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

In präklinischen Studien wurde eine Verkleinerung des Thymus beobachtet.

Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis ADCETRIS wird über 30 Minuten infundiert.

Für Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung.

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

Gegenanzeigen

Die kombinierte Anwendung von Bleomycin und Brentuximabvedotin verursacht pulmonale Toxizität.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Progressive multifokale Leukenzephalopathie

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

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

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

Schwere Infektionen und opportunistische Infektionen

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

Infusionsbedingte Reaktionen

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

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

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

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

Tumorlysesyndrom

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

Periphere Neuropathie

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

Hämatologische Toxizität

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

Febrile Neutropenie

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

Stevens-Johnson-Syndrom

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

Hyperglykämie

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

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

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

Natriumgehalt der sonstigen Bestandteile

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

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

Die gleichzeitige Gabe von Brentuximabvedotin mit Ketoconazol, einem starken CYP3A4- und P-glykoprotein (P-gp)-Inhibitor, erhöhte die Exposition von dem Antimikrotubuli-Wirkstoff MMAE um rund 73 %, und beeinflusste die Plasma-Exposition von Brentuximabvedotin nicht. Daher kann die gleichzeitige Gabe von Brentuximabvedotin zusammen mit starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren dazu führen, dass die Häufigkeit von Neutropenie zunimmt. Wenn sich eine Neutropenie entwickelt, siehe Tabelle 3-35: Dosierungsempfehlungen für Neutropenie.

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

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen in gebärfähigem Alter

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

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Brentuximabvedotin oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

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

Fertilität

In präklinischen Studien verursachte die Behandlung mit Brentuximabvedotin Hodentoxizität, und kann möglicherweise die männliche Fertilität verändern. Es hat sich gezeigt, dass MMAE aneugenische Eigenschaften besitzt. Männern, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, wird empfohlen, vor der Behandlung Sperma-Proben einfrieren zu lassen. Männern, die mit diesem Medikament behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monaten nach der letzten Dosis kein Kind zu zeugen.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

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

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von ADCETRIS sind gemäß MedDRA-System nach Organklassen und dem bevorzugten Terminus aufgelistet (Tabelle 3-37). Innerhalb der Systemorganklassen wird die Häufigkeit der Nebenwirkungen wie folgt klassifiziert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$).

Tabelle 3-37: In der Phase-2-Population berichtete Nebenwirkungen von ADCETRIS

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

*Nur als schwerwiegende Nebenwirkung berichtet

- Zu den Begriffen, die unter der Organklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ gemeldet wurden, gehören Infektionen der oberen Atemwege, Herpes zoster und Lungenentzündung.
- Zu den Begriffen, die unter infusionsbedingten Reaktionen berichtet wurden, gehörten Schüttelfrost (4 %), Übelkeit, Atemnot und Juckreiz (je 3 %) und Husten (2 %).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

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

Febrile Neutropenie wurde außerhalb der in diesem Abschnitt beschriebenen zulassungsrelevanten klinischen Phase-2-Studien berichtet (siehe Abschnitt 4.2). Bei einem Patienten in einer Phase-1-Dosisescalationsstudie entwickelte sich nach Verabreichung einer einzelnen Dosis von 3,6 mg/kg Brentuximabvedotin eine febrile Neutropenie Grad 5.

Immunogenität

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

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

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

Überdosierung

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

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

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

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

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

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

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

