



über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Brentuximabvedotin

Vom 16. Mai 2013

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	4
3. Bürokratiekosten	17
4. Verfahrensablauf	18
5. Beschluss	20
6. Anhang	34
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	34
B. Bewertungsverfahren	44
1. Bewertungsentscheidung	44
1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	44
1.2 Nutzenbewertung	45
1.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	45
1.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	45
1.2.4 Therapiekosten	45
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	46
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	46
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	50
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	51
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	51
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	52
5.1 Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	52
5.2 Stellungnahme des Bundesverbands der Arzneimittel-Hersteller e.V.	111

5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	120
5.4	Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	137
5.5	Stellungnahme der Uniklinik Köln, Klinik für Innere Medizin I	141
5.6	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	158
D.	Anlagen.....	170
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	170

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Brentuximabvedotin ist der 1. Dezember 2012. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 1 VerfO am 1. November 2012 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Brentuximabvedotin zur Behandlung rezidivierter / refraktärer Hodgkin-Lymphome und rezidivierter / refraktärer anaplastischer großzelliger Lymphome ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde 1. März 2013 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G12-05) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Satz 1 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Brentuximabvedotin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Ausmaß des Zusatznutzens

a) Behandlung rezidivierter / refraktärer CD30+ Hodgkin-Lymphome nach einer autologen Stammzelltransplantation

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie SG035-0003 vor. Bei dieser Studie handelt es sich um eine einarmige, multizentrische offene Studie der Phase II. In die Studie wurden 102 Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 0 und 1 eingeschlossen, bei denen ein histologisch dokumentiertes, rezidiviertes oder refraktäres CD30+ Hodgkin-Lymphom vorlag und die mindestens eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) als Vortherapie erhalten haben. Brentuximabvedotin 1,8 mg/kg KG wurde als 30-minütige intravenöse Infusion an Tag 1 eines 21-

Tage Zyklus (Behandlungszyklus) gegeben. Die Zahl der zu verabreichenden Zyklen betrug minimal 8 und maximal 16 Zyklen. Die mediane Anzahl der verabreichten Zyklen lag bei 9 Zyklen. Nach Behandlungsende wurden die Patienten alle 12 Wochen in Bezug auf Krankheitsstatus oder Tod nachbeobachtet. Die Nachbeobachtungsphase dauert weiterhin an.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom, die mindestens eine ASCT als Vortherapie ihrer Erkrankung erhalten haben, liegt ein Zusatznutzen vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation die fehlende Kontrollgruppe in der Studie SG035-0003 und die fehlende Validität der vorgelegten historischen Vergleiche. Damit ist eine quantitative vergleichende Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Mortalität

In der Studie SG035-0003 wurde der Endpunkt "Gesamtüberleben" als sekundärer Endpunkt erhoben. Zum primären Analysezeitpunkt (16. September 2010) waren 13 der 102 Patienten verstorben. Das mediane Gesamtüberleben, geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methodik, wurde innerhalb der Beobachtungszeit nicht erreicht. Zusätzlich erfolgten im Oktober 2011 sowie April 2012 weitere Analysen. Zum Zeitpunkt der zweiten Analyse waren 36 Patienten verstorben, der Kaplan-Meier-Schätzer für das mediane Gesamtüberleben lag zu diesem Zeitpunkt bei 27 Monaten (95 %-KI: 23,9, --). Zum dritten Analysezeitpunkt (2. April 2012) waren 40 Patienten verstorben, der Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane Überlebenszeit wurde zum Zeitpunkt dieser Analyse nicht erreicht (95 %-KI: 27; --).

Zur Beurteilung des Ausmaßes dieses Effektes wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein historischer Vergleich auf Basis verschiedener Phase-II-Studien und retrospektiver Analysen von Fallberichten durchgeführt. Die Angaben zum Gesamtüberleben lagen hierbei zwischen 11 Monaten und 3,5 Jahren. Somit liegen gegenüber der geschätzten medianen Überlebenszeit von 27 Monaten unter einer Behandlung mit Brentuximabvedotin (Studie SG035-0003) Angaben vor, die sowohl einen Vorteil als auch einen Nachteil von Brentuximabvedotin hinsichtlich der Überlebensdauer erkennen lassen.

Dieser historische Vergleich ist jedoch mit zahlreichen Limitationen versehen. So wurden zum einen nur Studien oder Fallserien herangezogen, bei denen der Wirkstoff Gemcitabin bzw. Kombinationstherapien mit diesem Wirkstoff als Intervention angewendet wurden, wei-

tere Interventionen blieben unberücksichtigt. Des Weiteren ist das Patientenkollektiv der herangezogenen retrospektiven Studien/Fallserien sehr heterogen und schließt nicht ausschließlich Patienten ein, die zuvor eine autologe Stammzelltransplantation erhalten haben, wie es der Zulassung von Brentuximabvedotin entspricht. Eine weitere Limitation besteht in der nicht-standardisierten Erhebung der Daten und Häufigkeit der Nachbeobachtung der Patienten aus der retrospektiven Erhebung der Daten zum Gesamtüberleben bzw. Postprogression Survival (PPS) aus einem internationalen Patientenregister¹. Der pharmazeutische Unternehmer liefert keine Angaben, mit welcher Identifikationsmethode diese Studien und Fallserien für den historischen Vergleich ermittelt wurden. Es handelt sich um eine nicht systematische Übersicht, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass relevante und verfügbare Daten bei diesem historischen Vergleich unberücksichtigt geblieben sind und der Effekt hinsichtlich des Gesamtüberlebens eventuell unterschätzt wird. Auch die EMA führt in ihrem Bewertungsbericht² zu Brentuximabvedotin aus, dass die vorliegenden Daten mindestens vergleichbar mit den historischen Kontrollen, möglicherweise besser sind, eine eindeutige Schlussfolgerung jedoch nicht möglich ist.

Des Weiteren ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse des historischen Vergleichs auf den heutigen Versorgungsstand fraglich, da in Deutschland ein hoher Standard der begleitenden supportiven Maßnahmen und der generellen Versorgung der Hodgkin-Erkrankung, der sich in den vergangenen Jahren weiter verbessert hat, vorliegt. Dies führt zu einer Verzerrung der Interpretierbarkeit der Ergebnisse zur Mortalität, da eine Vergleichbarkeit der Versorgungssituation von 1990 bis 2000, wie sie für den vorgelegten historischen Vergleich überwiegend zugrunde gelegt wurde, gegenüber der heutigen nicht mit hinreichender Sicherheit gegeben ist. Darüber hinaus wiesen die Patienten der Studie SG035-0003 einen ECOG-Status von 0 oder 1 auf. Patienten mit rezidierten oder refraktären Hodgkin-Lymphomen, die bereits eine ASCT erhalten haben, weisen möglicherweise jedoch einen ungünstigeren ECOG-Status auf.

In der Gesamtbetrachtung dieser Aspekte ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin für den Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund der methodischen Limitationen des historischen Vergleichs, der Unsicherheit der Datenlage sowie der Heterogenität und Widersprüchlichkeit der Daten zum Gesamtüberleben aus dem historischen Vergleich auf Basis der vorliegenden Daten nicht quantifizierbar.

Morbidität

Komplette Remission (CR)

¹ Arai et al. Defining a Hodgkin Lymphoma Population for Novel Therapeutics after Relapse from Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. *Journal of Clinical Oncology. Leuk Lymphoma*. 2013 Apr 26. [Epub ahead of print] (doi:10.3109/10428194.2013.798868)

² Assessment report brentuximab vedotin (adcetris) EMEA/H/C/002455; Seite 92; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002455/WC500135054.pdf

Eine komplette Remission verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist patientenrelevant. Der Endpunkt "Komplette Remission" ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Für das Erreichen einer kompletten Remission war entsprechend der dargelegten Operationalisierung u.a. gefordert, dass alle krankheitsbedingten Symptome abgeklungen waren³. Daher ist dieser Endpunkt lediglich für Patienten, die vor Studienbeginn eine eindeutig krankheitsbedingte Symptomatik wie B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust > 10 %), tastbare Lymphknotenschwellung, tastbare Vergrößerung von Leber und/oder Milz aufwiesen, patientenrelevant. Für Patienten, die zu Studienbeginn keine krankheitsbedingte Symptomatik aufwiesen, erfolgt die Beurteilung der Remission allein mittels bildgebender Verfahren. Da das Ansprechen einer Therapie somit nicht in jedem Fall mit einer Veränderung der krankheitsbedingten Symptomatik einhergeht, ist für die Population ohne zugrunde liegende Symptomatik die Aussagekraft dieses Endpunktes zum Zusatznutzen fraglich. 35 Patienten der Studie SG035-0003 erreichten eine komplette Remission (34 %; 95 %-KI: 25,2; 44,4). Zur Beurteilung des Ausmaßes dieses Effektes wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein historischer Vergleich durchgeführt. Dieser historische Vergleich auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien/Fallserien weist jedoch methodische Mängel auf. Zum einen beschränkt sich die Auswahl der Studien/Fallserien auf Interventionen mit dem Wirkstoff Gemcitabin. Zum anderen ist das in den Studien/Fallserien betrachtete Patientenkollektiv sehr heterogen und somit nicht valide vergleichbar. Des Weiteren wurde nicht angegeben, mit welcher Identifikationsmethode diese Studien/Fallserien identifiziert wurden, so dass hier ebenfalls von einer nicht-systematischen Übersicht auszugehen ist. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass relevante und verfügbare Daten bei diesem historischen Vergleich unberücksichtigt geblieben und der Effekt hinsichtlich Remission krankheitsbedingter Symptome eventuell unterschätzt sind.

Insgesamt kann somit auf der Grundlage des Endpunktes CR keine Aussage zur Quantifizierung des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.

Rückgangsrage B-Symptomatik

Der Endpunkt "Rückgangsrage der B-Symptomatik" wurde definiert als Anteil der Patienten mit Lymphom-assoziierte B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust > 10%) bei Baseline, welche einen Rückgang aller B-Symptome zu jeglicher Zeit während der Behandlungsdauer erreicht haben. 35 Patienten (35 % der Studienpopulation) wies zu Studienbeginn nachweisbare Lymphom-assoziierte B-Symptomatik auf. 27 Patienten (77 %) erreichten einen Rückgang aller B-Symptome.

Dies stellt einen patientenrelevanten Effekt dar. Die Intensität der B-Symptomatik wurde jedoch nicht erfasst, es liegen lediglich Angaben zum Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen der B-Symptomatik vor. Weitere Angaben, beispielsweise zur Dauer des Ansprechens, liegen ebenfalls nicht vor. Darüber hinaus weist nur etwa ein Drittel der Patienten diese Symptomatik auf. Ein historischer Vergleich wurde für diesen Endpunkt nicht durchgeführt. In Bezug auf die Symptome Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust ergibt sich zwar ein Zusatznutzen, der jedoch insbesondere aufgrund fehlender Angaben zur Dauer des Therapieansprechens und zur Intensität der Symptomatik in seinem Ausmaß nicht valide quantifizierbar ist.

³ Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25 (5): 579-86.

Progressionsfreies Überleben (PFS), Ereignisfreies Überleben (EFS)

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 25,1 Wochen (95 %-KI: 21,9; 39,1), das ereignisfreie Überleben lag bei 29 Wochen (95 %-KI: 23,9; 38,3). Bei diesen Endpunkten handelt es sich um kombinierte Endpunkte, die sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzen. Die Morbiditätskomponenten (z. B. Krankheitsprogression) stellen Surrogatendpunkte dar oder sind aufgrund ihrer Operationalisierung oder unvollständiger Ergebnisdarstellung der Einzelkomponenten nicht abschließend hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens beurteilbar. Für das PFS wurde darüber hinaus ein intraindividueller Vergleich durchgeführt, in dem für jeden Patienten die progressionsfreie Überlebenszeit unter Brentuximabvedotin ins Verhältnis zur Dauer des PFS unter der vorangegangenen Therapie gesetzt wurde. Da jedoch die Erhebung des PFS vor der Studie unklar ist, ist eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich des intraindividuellen PFS nicht möglich.

Insgesamt kann somit auf der Grundlage der Endpunkte PFS und EFS keine Aussage zur Quantifizierung des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.

Objektive Ansprechrate (ORR)

Die "Objektive Ansprechrate" (ORR) war der primäre Endpunkt der Studie SG035-0003. Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus der Summe der beiden Endpunktkategorien Anteil der Patienten mit partieller Remission sowie Anteil der Patienten mit kompletter Remission zusammensetzt.

Der Endpunkt wurde für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da keine patientenrelevante Operationalisierung eingesetzt wurde und die Erhebung dieses Endpunktes ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erfolgte.

Lebensqualität

In der Studie SG035-0003 wurde die Lebensqualität nicht erhoben. Somit liegen zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität für Brentuximabvedotin keine Daten vor.

Nebenwirkungen

Den positiven Effekten von Brentuximabvedotin stehen unerwünschte Ereignisse gegenüber.

In der Studie SG035-0003 kam es bei 98 Prozent der Patienten zu mindestens einem unerwünschten Ereignis und ein Viertel der Patienten war von mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis betroffen. 20 Prozent der Patienten brachen die Behandlung mit Brentuximabvedotin aufgrund unerwünschter Ereignisse ab. Etwa die Hälfte der Studienabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses war auf periphere Neuropathien zurückzuführen.

Am häufigsten traten periphere Neuropathien (SMQ „periphere Neuropathien“, 55 %), insbesondere sensorische Neuropathien (47 %), sowie Müdigkeit (46 %), Übelkeit (42 %), Infekti-

onen der oberen Atemwege (37 %), Diarrhoe (36 %), Pyrexie (29 %), Erbrechen (22 %) und Neutropenien (22 %) auf.

Kein unerwünschtes Ereignis mit dem SMQ „periphere Neuropathie“ überstieg einen CTCAE-Schweregrad von 3. Bei 60 % der Patienten waren diese Ereignisse, insbesondere sensorische Neuropathien, bereits im Verlauf der Studie reversibel oder zumindest in ihrer Ausprägung abgeklungen. Darüber hinaus wurden diese Ereignisse durch rechtzeitige Diagnose und Maßnahmen wie bspw. Dosisreduktion bewältigt.

CTCAE-Grad 3 oder 4 Neutropenien traten bei 20 % der Patienten auf. Diese Ereignisse waren überwiegend von kurzer Dauer und durch Dosisreduktionen sowie supportive Gabe von Wachstumsfaktoren kontrollierbar.

In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung überwiegend als kontrollierbar und behandelbar eingestuft. Valide Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse können jedoch auf der Grundlage der vorliegenden Daten insbesondere wegen fehlender Langzeitdaten zur Sicherheit sowie der Limitation der fehlenden Kontrollgruppe nicht getroffen werden. Auch die EMA adressiert im Bewertungsbericht den Mangel an Daten zur langfristigen Sicherheit und fordert die Nachreichung entsprechender Daten zur Langzeitsicherheit einer Therapie mit Brentuximabvedotin.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse kommt der G-BA ausgehend von der Zulassung und den in der vorgenannten Studie beobachteten erwünschten und unerwünschten Wirkungen, sowie unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen, der mündlichen Anhörung als auch unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

b) Behandlung rezidivierter / refraktärer CD30+ Hodgkin-Lymphome nach mind. zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation / Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt (ASCT-naive Patienten)

Für Patienten mit rezidivierten / refraktären Hodgkin-Lymphomen, für die eine autologe Stammzelltransplantation als Behandlungsoption nicht in Frage kommt, liegt keine relevante Einzelstudie zugrunde. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens wurden selektierte Daten einzelner, ASCT-naiver Patienten aus Phase-I-Studien sowie aus Named Patient Programs (NPP-)Fallserien zusammengefasst. Es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer insgesamt 59 Patienten in die Auswertung eingeschlossen, die mindestens 2 vorangegangene Therapien erhalten haben und für die eine Stammzelltransplantation oder Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommen. Bei 41 dieser Patienten kann von einer zulassungskonformen Behandlung mit Brentuximabvedotin ausgegangen werden. Bei der Quantifizierung des Zusatznutzens werden nur die zulassungskonform behandelten Patienten berücksichtigt.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom, die mindestens eine ASCT als Vortherapie ihrer Erkrankung erhalten haben, liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation insbesondere die fehlende Kontrollgruppe in den vorgelegten Studien/Fallserien. Damit ist eine quantitative vergleichende Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Mortalität

Für die aggregierte Fallserie der ASCT-naiven Patienten liegen keine Daten zum Gesamtüberleben vor. Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens können somit für die Patientengruppe der ASCT-naiven Patienten für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht getroffen werden.

Morbidität

Objektive Ansprechrate (ORR)

Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus der Summe der beiden Endpunktkategorien "Anteil der Patienten mit partieller Remission" sowie "Anteil der Patienten mit kompletter Remission" zusammensetzt.

Der Endpunkt wurde für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da keine patientenrelevante Operationalisierung eingesetzt wurde und die Erhebung dieses Endpunktes ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erfolgte.

Komplette Remission (CR)

Eine komplette Remission verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist patientenrelevant. Von den 41 zulassungskonform behandelten Patienten erreichten 22 % eine komplette Remission. Es ist jedoch unklar, mit welcher Me-

thodisch in der aggregierten Fallserie ein Therapieansprechen erhoben wurde. Insgesamt kann somit aufgrund fehlender Angaben zur Erhebung und Operationalisierung auf der Grundlage des Endpunktes CR keine valide Aussage zur Quantifizierung des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.

Anteil der Patienten, die nach einer Behandlung mit Brentuximabvedotin eine Stammzelltransplantation erhalten haben

In der aggregierten Fallserie wurde der Anteil der Patienten ermittelt, die mindestens 2 vorangegangene Therapien erhalten haben und für die eine ASCT oder Kombinationschemotherapie als Behandlungsoption, beispielsweise aufgrund ungenügendem Ansprechens auf die vorangegangenen Therapien, Komorbiditäten oder Alter des Patienten, keine Behandlungsoption darstellt. Von den 41 Patienten, die eine zulassungskonforme Behandlung ihrer rezidierten / refraktären Erkrankung mit Brentuximabvedotin erhalten haben, erhielten 8 Patienten (19 %) im Anschluss an die Behandlung mit Brentuximabvedotin eine ASCT. In Anbetracht der Tatsache, dass Brentuximabvedotin erst in einem weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung indiziert ist, stellt die Möglichkeit einer Stammzelltransplantation im Anschluss an eine Behandlung mit Brentuximabvedotin infolge eines Ansprechens auf diese Therapie grundsätzlich einen patientenrelevanten Effekt dar. Es wurde jedoch nicht dargestellt, welche Art der SCT (autolog oder allogene) die Patienten erhielten. Darüber hinaus fehlen Angaben zum Zeitpunkt der Analyse, es ist somit nicht ermittelbar, ob die SCT unmittelbar nach der Behandlung mit Brentuximabvedotin oder ob vor der SCT weitere (antineoplastische) Behandlungen erfolgten. Daten aus adäquaten Langzeitbeobachtungen (z.B. zur Dauer des Therapieansprechens) liegen nicht vor. In welchem Ausmaß Patienten von einer SCT nach der Behandlung mit Brentuximabvedotin profitierten, kann anhand der vorliegenden Daten nicht bewertet werden. Somit kann auf der Grundlage dieses Endpunktes keine valide Aussage zur Quantifizierung des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.

Lebensqualität

Für die aggregierte Fallserie der ASCT-naiven Patienten wurde die Lebensqualität nicht erhoben. Somit liegen zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität auch für diese Patientenpopulation keine Daten vor.

Nebenwirkungen

Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen wurden deskriptive Angaben aus den entsprechenden Originalstudien und Fallserien vorgelegt. Eine separate Auswertung für die zulassungskonform behandelten Patienten lag nicht vor. Die Methodik zur Erfassung der Nebenwirkungen aus den NPP Fallserien ist unklar.

Die Häufigkeit des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses wurde für diese Population nicht angegeben. UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 traten bei 42,4 % der Patienten auf. Bei 15

Patienten (25 %) wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis beobachtet. Bei 7 Patienten (12 %) führten unerwünschte Ereignisse zum Therapieabbruch.

Auch in der Population der ASCT-naiven Patienten traten überwiegend periphere Neuropathien (SMQ „periphere Neuropathie“; 25 Patienten, 42 %) auf.

Wie bereits für die Patientenpopulation, die mindestens eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) als Vortherapie erhalten haben, werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber überwiegend als kontrollierbar und behandelbar eingestuft. Valide Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse können jedoch auf der Grundlage der vorliegenden Daten aufgrund fehlender Angaben zur Erfassung der Nebenwirkungen, zur Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse, fehlender Langzeitdaten zur Sicherheit, der geringen Patientenzahl sowie der Limitation der fehlenden Kontrollgruppe nicht getroffen werden. Auch die EMA adressiert im Bewertungsbericht den Mangel an Daten zur langfristigen Sicherheit und fordert die Nachreichung entsprechender Daten zur Langzeitsicherheit einer Therapie mit Brentuximabvedotin.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse kommt der G-BA ausgehend von der Zulassung und den in den vorgenannten Studien/Fallserien beobachteten erwünschten und unerwünschten Wirkungen, sowie unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen, der mündlichen Anhörung als auch unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

c) Behandlung rezidivierter / refraktärer anaplastischer großzelliger Lymphome

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie SG035-0004 vor. Bei dieser Studie handelt es sich um eine einarmige, multizentrische offene Studie der Phase II. In der Studie wurden 58 Patienten mit einem rezidivierendem oder refraktärem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) untersucht. Brentuximabvedotin 1,8 mg/kg KG wurde als 30-minütige intravenöse Infusion an Tag 1 eines 21-Tage Zyklus (Behandlungszyklus) gegeben. Die mediane Anzahl der verabreichten Zyklen lag bei 7 Zyklen. Nach Behandlungsende wurden die Patienten in Bezug auf Krankheitsstatus oder Tod nachbeobachtet. Die Nachbeobachtungsphase dauert weiterhin an.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom, die mindestens eine ASCT als Vortherapie ihrer Erkrankung erhalten haben, liegt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation die fehlende Kontrollgruppe in der vorgelegten Studie SG035-0004 und die fehlende Validität des vorgelegten historischen Vergleichs. Damit ist eine quantitative vergleichende Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

Mortalität

In der Studie SG035-0004 wurde der Endpunkt "Gesamtüberleben" als sekundärer Endpunkt erhoben. Zum Analysezeitpunkt waren 19 der 58 Patienten verstorben. Das mediane Gesamtüberleben, geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methodik, wurde innerhalb der Beobachtungszeit nicht erreicht. Das geschätzte Gesamtüberleben nach 12 Monaten betrug 70 % (95 %-KI: 59; 82). Die Kaplan-Meier-Kurve deutet darauf hin, dass nach ca. 15 Monaten ein Plateau erreicht ist, d.h. keine weiteren Todesfälle auftreten. Es ist zu beachten, dass die Fallzahl der Studie sehr klein ist und darüber hinaus nicht für alle Patienten Überlebensdaten für einen Beobachtungszeitraum von 15 oder mehr Monaten vorliegen. Von der EMA werden weitere Daten zum Gesamtüberleben gefordert sobald diese vorliegen. Eine Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin zum patientenrelevanten Endpunkt "Gesamtüberleben" ist aufgrund der Unsicherheit der Datenlage nicht möglich.

Morbidität

Komplette Remission (CR)

Eine komplette Remission verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist patientenrelevant. Der Endpunkt "Komplette Remission" ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Für das Erreichen einer kompletten Remission war entsprechend der dargelegten Operationalisierung u.a. gefordert, dass alle krankheitsbedingten Symptome abgeklungen waren⁴. Daher ist dieser Endpunkt lediglich für Patienten, die vor Studienbeginn eine eindeutig krankheitsbedingte Symptomatik wie B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust > 10%), tastbare Lymphknotenschwellung, tastbare Vergrößerung von Leber und/oder Milz aufwiesen, patientenrelevant. Für Patienten, die zu Studienbeginn keine krankheitsbedingte Symptomatik aufwiesen, erfolgt die Beurteilung der Remission allein mittels bildgebender Verfahren. Da das Anspre-

⁴ Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25 (5): 579-86.

chen einer Therapie somit nicht in jedem Fall mit einer Veränderung der krankheitsbedingten Symptomatik einhergeht, ist für die Population ohne zugrunde liegende Symptomatik die Aussagekraft dieses Endpunktes zum Ausmaß des Zusatznutzens fraglich. 59 % der Patienten der Studie SG035-0004 erreichten eine komplette Remission (95 %-KI: 45; 71). Zur Beurteilung des Ausmaßes dieses Effektes wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein historischer Vergleich durchgeführt. Die gepoolte CR dieser früheren Studien betrug 18 % (95 %-KI: 11; 25), einzelne Studie des historischen Vergleichs wiesen mit der Studie SG035-0004 vergleichbare Remissionen auf. Dieser historische Vergleich auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien weist methodische Mängel auf. Zum einen wurde nicht angegeben, mit welcher Identifikationsmethode diese Studien identifiziert wurden, so dass hier ebenfalls von einer nicht-systematischen Übersicht auszugehen ist. Zum anderen ist das in den Studien betrachtete Patientenkollektiv sehr heterogen und die Vergleichbarkeit mit der Population der Studie SG035-0004 nicht beurteilbar und somit insgesamt nicht valide vergleichbar. Des Weiteren wiesen nur 6 % der Patienten aus den Kontrollstudien sALCL auf. Insgesamt kann somit auf der Grundlage des Endpunktes CR keine valide Aussage zur Quantifizierung des Ausmaßes des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.

Rückgangsrage B-Symptomatik

Der Endpunkt "Rückgangsrage der B-Symptomatik" wurde definiert als Anteil der Patienten mit Lymphom-assoziierte B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust > 10%) bei Baseline, welche einen Rückgang aller B-Symptome zu jeglicher Zeit während der Behandlungsdauer erreicht haben. Als bewertungsrelevantes Erfolgskriterium war das komplette Abklingen von krankheitsbedingten Symptomen gefordert, sofern diese vor Therapiebeginn vorgelegen haben. 17 Patienten wiesen zu Studienbeginn nachweisbare Lymphom-assoziierte B-Symptomatik auf. Von diesen 17 Patienten erreichten 14 (82 %) einen Rückgang aller B-Symptome. Dies stellt einen patientenrelevanten Effekt dar. Die Intensität der B-Symptomatik wurde jedoch nicht erfasst, es liegen lediglich Angaben zum Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen der B-Symptomatik vor. Weitere Angaben, beispielsweise zur Dauer des Ansprechens, liegen ebenfalls nicht vor. Darüber hinaus weist nur etwa ein Drittel der Patienten diese Symptomatik auf. In Bezug auf die Symptome Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust ergibt sich ein Zusatznutzen, der jedoch insbesondere aufgrund fehlender Angaben zum Dauer des Ansprechens und zur Intensität der Symptomatik nicht quantifizierbar ist.

Progressionsfreies Überleben, Ereignisfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben, geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methodik, betrug 14,3 Monate (95 %-KI: 6,9; --), das ereignisfreie Überleben lag bei 6,7 Monaten (95 %-KI: 4,2; 9,5). Bei diesen Endpunkten handelt es sich um kombinierte Endpunkte, die sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzen. Die Morbiditätskomponenten (z. B. Krankheitsprogression) stellen Surrogatendpunkte dar oder sind aufgrund ihrer Operationalisierung oder unvollständiger Ergebnisdarstellung der Einzelkomponenten nicht abschließend hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens beurteilbar. Für das PFS wurde darüber hinaus ein intraindividueller Vergleich durchgeführt, in dem für jeden Patienten die progressionsfreie Überlebenszeit unter Brentuximabvedotin ins Verhältnis zur Dauer des PFS unter der vorangegangenen Therapie gesetzt wurde. Da jedoch die Erhebung des PFS im Rahmen der Vortherapien unklar ist sowie nicht alle Patienten die best verfügbare Behandlung erhielten, ist eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich des intraindividuellen PFS nicht möglich.

Insgesamt kann somit auf der Grundlage der Endpunkte PFS und EFS keine Aussage zur Quantifizierung des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.

Objektive Ansprechrates (ORR)

Die "Objektive Ansprechrates" (ORR) war der primäre Endpunkt der Studie SG035-0004. Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus der Summe der beiden Endpunktkategorien Anteil der Patienten mit partieller Remission sowie Anteil der Patienten mit kompletter Remission zusammensetzt.

Der Endpunkt wurde für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da keine patientenrelevante Operationalisierung eingesetzt wurde und die Erhebung dieses Endpunktes ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erfolgte.

Lebensqualität

In der Studie SG035-0004 wurde die Lebensqualität nicht erhoben. Somit liegen zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität für Brentuximabvedotin keine Daten vor.

Nebenwirkungen

Den positiven Effekten von Brentuximabvedotin stehen unerwünschte Ereignisse gegenüber. In der Studie SG035-0004 kam es bei allen Patienten (100 %) zu mindestens einem unerwünschten Ereignis. 62 % der Patienten war von einem unerwünschten Ereignis mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 betroffen. 28 Prozent der Patienten brachen die Behandlung mit Brentuximabvedotin aufgrund unerwünschter Ereignisse ab.

Am häufigsten traten auch bei dieser Population periphere Neuropathien (SMQ „periphere Neuropathien“, 57 %), insbesondere sensorische Neuropathien (41 %), sowie Übelkeit (40 %), Müdigkeit (38 %), Pyrexie (34 %), Diarrhoe (29 %), Neutropenien (21 %) und Infektionen der oberen Atemwege (19 %) auf.

Kein unerwünschtes Ereignis mit dem SMQ „periphere Neuropathie“ überstieg einen CTCAE-Schweregrad von 3. Bei 60 % der Patienten waren diese Ereignisse, insbesondere sensorische Neuropathien, bereits im Verlauf der Studie reversibel oder zumindest in ihrer Ausprägung abgeklungen. Darüber hinaus wurden diese Ereignisse durch rechtzeitige Diagnose und Maßnahmen wie bspw. Dosisreduktion bewältigt.

In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber insbesondere unter Berücksichtigung der vorliegenden Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen überwiegend als kontrollierbar und behandelbar eingestuft. Valide Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse können jedoch auf der Grundlage der vorliegenden Daten aufgrund fehlender Angaben zur Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse, fehlender Langzeitdaten zur Sicherheit, der geringen Patientenzahl sowie der Limitation der fehlenden Kontrollgruppe nicht getroffen werden. Auch die EMA adressiert im Bewertungsbericht den Mangel an Daten zur

langfristigen Sicherheit und fordert die Nachreichung entsprechender Daten zur Langzeitsicherheit einer Therapie mit Brentuximabvedotin.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse kommt der G-BA ausgehend von der Zulassung und den in den vorgenannten Studien/Fallserien beobachteten erwünschten und unerwünschten Wirkungen, sowie unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen, der mündlichen Anhörung als auch unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) und b) Behandlung rezidivierender/refraktärer CD30+Hodgkin-Lymphome

Zielpopulation: 60 – 260 Patienten

c) Behandlung rezidivierender/refraktärer systemischer anaplastischer großzelliger Lymphome

Zielpopulation: ca. 15 – 160 Patienten

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die vom IQWiG angegebenen Patientenzahlen (G12-15) zugrunde. Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebene Patientenzahl der Zielpopulation liegt innerhalb dieser Spanne. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

So beruht die Angabe im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Patienten, die als Zweitlinientherapie keine ASCT erhalten und danach ein rezidivierendes/refraktäres Hodgkin-Lymphom erleiden (b), auf Annahmen des pharmazeutischen Unternehmers. Da die aktuell verfügbaren Daten zur Indikation Hodgkin-Lymphom eine zuverlässige Bestimmung der Anzahl der Patienten, für die nach 2 vorangegangenen Therapien eine ASCT oder Kombinationschemotherapie keine Behandlungsoption darstellt, nicht zulässt, konnte die Anzahl der Patienten für diese Therapiesituation nicht separat dargestellt werden.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Adcetris® (Wirkstoff: Brentuximabvedotin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. April 2013):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Brentuximabvedotin darf nur durch eine(n) in der Therapie dieser Erkrankung erfahrene(n) Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. April 2013).

Kosten der Arzneimittel:

Die empfohlene Dosierung von Brentuximabvedotin beträgt entsprechend der Fachinformation 1,8 mg/kg Körpergewicht, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle drei Wochen verabreicht wird. Patienten, bei denen ein Stabilisierung oder Besserung der Erkrankung erreicht wird, sollten mind. 8 Zyklen und bis zu max. 16 Zyklen erhalten. Der Kostenberechnung für Wirkstoffe, die in Abhängigkeit von Körpergewicht oder Körperoberfläche dosiert werden, wird ein unisex-Standardpatient mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75,6 kg (Mikrozensus 2009 – Körpermaße der Bevölkerung) und einer Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916) zugrunde gelegt. Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Gemäß Fachinformation sollte die Behandlung mit Brentuximabvedotin bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden.

Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Es sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Regelmäßige Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. August 2012 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 1. November 2012 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Brentuximabvedotin ist der 1. Dezember 2012.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. März 2013 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 8. April 2013 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Mai 2013 beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Dezember 2012	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	26. Februar 2013	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	2. April 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. April 2013 30. April 2013	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2013	Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	16. Mai 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL
--------	--------------	---

Berlin, den 16. Mai 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. **Beschluss**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brentuximabvedotin

Vom 16. Mai 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. April 2013 (BAnz AT 13.06.2013 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Brentuximab - vedotin wie folgt ergänzt:

Brentuximabvedotin

Beschluss vom: 16. Mai 2013
In Kraft getreten am: 16. Mai 2013
BAnz AT 25.06.2013 B6

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Adcetris® wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom:

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

Adcetris® wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Brentuximabvedotin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

- a) Behandlung rezidivierter/refraktärer CD30+ Hodgkin-Lymphome nach einer autologen Stammzelltransplantation:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

Brentuximabvedotin Studie SG035-0003	
Mortalität	
Gesamtüberleben²	
<i>Datenschnitt 16. September 2010</i>	
N = 102	Anzahl der verstorbenen Patienten, n = 13 (13 %); medianes Gesamtüberleben ³ [95 %-KI] = nicht erreicht [n.a.]
<i>Datenschnitt 7. Oktober 2011</i>	
N = 102	Anzahl der verstorbenen Patienten, n = 36 (35 %); medianes Gesamtüberleben ³ [95 %-KI] = 27,0 Monate [23,9; n.a.]
<i>Datenschnitt 2. April 2012</i>	
N = 102	Anzahl der verstorbenen Patienten, n = 40 (39 %); medianes Gesamtüberleben ³ [95 %-KI] = nicht erreicht [27; n.a.]
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben² (Zeit von Behandlungsbeginn bis zur ersten Dokumentation der objektiven Tumorprogression oder Tod, Datenschnitt 16. September 2010)	
N = 102	n ⁴ = 64 (63 %); Median ³ [95 %-KI] = 25,1 Wochen [21,9; 39,1]
Ereignisfreies Überleben² (Zeit von Beginn der Studienbehandlung bis zu jedem Therapieversagen, inklusive Erkrankungsprogressionen oder Unterbrechung der Behandlung aus jeglichem Grund wie z.B. Toxizität, Patientenpräferenz, Initiierung einer neuen Behandlung außer Stammzelltransplantation ohne dokumentierte Progression oder Tod, Datenschnitt 16. September 2010)	
N = 102	n ⁵ = 81 (79 %); Median ³ [95 %-KI] = 29,0 Wochen [23,9; 38,3]
Objektive Ansprechrates² (Anteil der Patienten, die im Beobachtungszeitraum eine komplette Remission oder eine partielle Remission erreicht haben)	
N = 102	n = 76 (75 %); [95 %-KI] = [64,9; 82,6]
Komplette Remission² (Anteil der Patienten mit kompletter Remission innerhalb des Beobachtungszeitraums)	
N = 102	n = 35 (34 %); [95 %-KI] = [25,2; 44,4]
Rückgangsrates B-Symptomatik² (Anteil der Patienten mit Lymphom-assoziiertes B-Symptomatik ⁶ bei Baseline, welche einen Rückgang aller B-Symptome zu jeglicher Zeit während der Behandlungsdauer erreicht haben)	
N = 35 ⁷	n = 27 (77 %);

Brentuximabvedotin Studie SG035-0003	
	[95 %-KI] = [59,9; 89,6]
Lebensqualität	
Es wurden keine Daten zur Lebensqualität in der Studie SG035-0003 erhoben.	
Nebenwirkungen⁸	
UE	
N = 102	n = 100 (98 %)
SUE	
N = 102	n = 25 (25 %)
UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 (3 - 5)	
N = 102	n = 56 (55 %)
Therapieabbrüche aufgrund UE	
N = 102	n = 20 (20 %)
Häufige UE bzw. UE von besonderem Interesse	
Periphere Neuropathie (<i>standardized MedDRA query „periphere Neuropathie“</i>)	
N = 102	n = 56 (55 %)
Periphere Neuropathie (<i>MedDRA Preferred Term; CTCAE-Grade 1 - 3^{9,10}</i>)	
N = 102	Periphere sensorische Neuropathie n = 48 (47 %) Therapieabbrüche wegen peripherer sensorischer Neuropathie: n = 6 (6 %)
	Periphere motorische Neuropathie n = 12 (12 %) Therapieabbrüche wegen peripherer motorischer Neuropathie: n = 3 (3 %)
Müdigkeit	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 47 (46 %) CTCAE-Grade 3 - 4 n = 2 (2 %)
Übelkeit	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 43 (42 %)
Infektionen der oberen Atemwege	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 38 (37 %)
Diarrhoe	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 37 (36 %)
Pyrexie	

Brentuximabvedotin Studie SG035-0003	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 30 (30 %) CTCAE-Grade ≥ 3 n = 2 (2 %)
Neutropenie	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 22 (22 %) CTCAE-Grade 3 - 4 n = 20 (20 %) ⁵
Erbrechen	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 22 (22 %)
Husten	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 21 (21 %)
Arthralgie	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 19 (19 %)
Kopfschmerz	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 19 (19 %)
Abdominaler Schmerz	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 17 (17 %) CTCAE-Grade 3 - 4 n = 2 (2 %)
Myalgie	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 17 (17 %)
Obstipation	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 16 (16 %)
Pruritus	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 16 (16 %)
Rückenschmerz	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 14 (14 %)
Schlafstörung (Agrypnie)	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 14 (14 %)
Hautausschlag	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 14 (14 %)
Alopezie	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 13 (13 %)
Kälteschauer	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 13 (13 %)

Brentuximabvedotin Studie SG035-0003	
Dyspnoe	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 13 (13 %)
Nachtschweiß	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 12 (12 %)
Angst	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 11 (11 %) CTCAE-Grade \geq 3 n = 2 (2 %)
Lymphadenopathie	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 11 (11 %)
Oropharyngealer Schmerz	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 11 (11 %)
Schwindel	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 11 (11 %)
Verminderter Appetit	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 11 (11 %)
Schmerz in den Extremitäten	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 10 (10 %)

verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; n.a. = nicht abschätzbar; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

¹ Daten der Studie SG035-0003 aus der Nutzenbewertung des G-BA vom 1. März 2013

² Intention-to-Treat (ITT)-Auswertung

³ medianes Gesamtüberleben/progressionsfreies bzw. ereignisfreies Überleben (in Monaten) wurden mittels Kaplan-Meier-Methodik geschätzt

⁴ Anzahl der Patienten mit progredienter Erkrankung/Tod

⁵ Anzahl der Patienten mit progredienter Erkrankung oder Behandlungsabbruch

⁶ Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust > 10 %

⁷ Patienten mit B-Symptomatik zu Baseline

⁸ Auswertung basierend auf der Safety-Population

⁹ Angaben zu CTCAE-Graden und Studienabbrüchen aufgrund einer peripheren motorischen Neuropathie sind dem Studienbericht der Studie SG035-0003 entnommen

¹⁰ in der Studie SG035-0003 wurden keine peripheren Neuropathien mit einem CTCAE-Grad > 3 beobachtet

- b) Behandlung rezidivierender/refraktärer CD30+ Hodgkin-Lymphome nach mind. 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation/Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt (ASCT-naive Patienten):

nicht quantifizierbar

Ergebnisse nach Endpunkten¹¹:

Brentuximabvedotin Aggregierte Fallserie ASCT-naiver Patienten¹¹	
Mortalität	
Gesamtüberleben	
Es liegt keine Analyse zum Gesamtüberleben für die aggregierte Fallserie ASCT-naiver Patienten vor.	
Morbidität	
Objektive Ansprechrate (Anteil der Patienten, die im Beobachtungszeitraum eine komplette Remission oder eine partielle Remission erreicht haben)	
N = 41 ¹²	n = 22 (54 %); [95 %-KI] = k.A.
Komplette Remission (Anteil der Patienten mit kompletter Remission innerhalb des Beobachtungszeitraums)	
N = 41 ¹²	n = 9 (22 %); [95 %-KI] = k.A.
Anteil der Patienten, die nach einer Behandlung mit Brentuximabvedotin eine Stammzelltransplantation erhalten haben (Anteil der Patienten, die nach einer abgeschlossenen Behandlung mit Brentuximabvedotin eine Stammzelltransplantation erhalten haben)	
N = 41 ¹²	n = 8 (19 %); [95 %-KI] = k.A.
Lebensqualität	
Es liegen keine Daten zur Lebensqualität vor.	
Nebenwirkungen	
UE^{13,14}	
N = 59	Nicht ausgewertet
SUE	
N = 59	n = 15 (25 %)
UE mit einem CTCAE-Grad \geq 3 (3 - 5)	

Brentuximabvedotin Aggregierte Fallserie ASCT-naiver Patienten¹¹	
N = 59	n = 25 (42 %)
Therapieabbrüche aufgrund UE	
N = 59	n = 7 (12 %)
Häufige UE, bzw. UE von besonderem Interesse	
Periphere Neuropathie (<i>standardized MedDRA query „periphere Neuropathie“</i>)	
N = 59	n = 25 (42 %)

verwendete Abkürzungen: ASCT = Autologous Stem Cell Transplantation (autologe Stammzelltransplantation); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

¹¹ aggregierte Fallserie aus den Studien SG035-0001, SG035-0002, SG035-007, TB-BC010088 sowie 2 Fallserien aus Named Patient Programs; Angaben aus der Nutzenbewertung des G-BA vom 1. März 2013 und dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vom 31. Oktober 2012

¹² Anzahl der Patienten der aggregierten Fallserie, die eine zulassungskonforme Dosierung von Brentuximabvedotin (1,8mg/kg KG) erhielten

¹³ es liegen deskriptive Angaben zu den häufigsten UE vor; es ist nicht zu entnehmen, bei wie vielen der selektierten Patienten der aggregierten Fallserie insgesamt UE auftraten

¹⁴ Betrachtet wurden alle als ASCT-naiv identifizierten Patienten aus der aggregierten Fallserie, unabhängig davon ob sie Brentuximabvedotin in der zugelassenen Dosierung erhalten haben oder nicht

c) Behandlung rezidivierender/refraktärer systemischer anaplastischer großzelliger Lymphome:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten¹⁵:

Brentuximabvedotin Studie SG035-0004	
Mortalität	
Gesamtüberleben ¹⁶	
N = 58	Anzahl der verstorbenen Patienten, n = 19 (33 %); medianes Gesamtüberleben ¹⁷ [95 %-KI] = nicht erreicht [n.a.]; geschätzte Gesamtüberlebensrate nach 12 Monaten [95 %-KI] = 70 % [59; 82]
Morbidität	

Brentuximabvedotin Studie SG035-0004	
Progressionsfreies Überleben¹⁶ (Zeit von Behandlungsbeginn bis zur ersten Dokumentation der objektiven Tumorprogression oder Tod)	
N = 58	n ¹⁸ = 32 (55 %); Median ¹⁷ [95 %-KI] = 14,3 Monate [6,9; n.a.]
Ereignisfreies Überleben¹⁶ (Zeit von Beginn der Studienbehandlung bis zu jedem Therapieversagen, inklusive Erkrankungsprogressionen oder Unterbrechung der Behandlung aus jeglichem Grund wie z.B. Toxizität, Patientenpräferenz, Initiierung einer neuen Behandlung außer Stammzelltransplantation ohne dokumentierte Progression oder Tod)	
N = 58	n ¹⁹ = 44 (76 %); Median ¹⁷ [95 %-KI] = 6,7 Monate [4,2; 9,5]
Objektive Ansprechrates¹⁶ (Anteil der Patienten, die im Beobachtungszeitraum eine komplette Remission oder eine partielle Remission erreicht haben)	
N = 58	n = 50 (86 %); [95 %-KI] = [74,6; 93,9]
Komplette Remission¹⁶ (Anteil der Patienten mit kompletter Remission innerhalb des Beobachtungszeitraums)	
N = 58	n = 34 (58 %) ²⁰ ; [95 %-KI] = [44,9; 71,4]
Rückgangsrate B-Symptomatik¹⁶ (Anteil der Patienten mit Lymphom-assoziiertes B-Symptomatik ²¹ bei Baseline, welche einen Rückgang aller B-Symptome zu jeglicher Zeit während der Behandlungsdauer erreicht haben)	
N = 17 ²²	n = 14 (82 %); [95 %-KI] = [56,6; 96,2]
Lebensqualität	
Es wurden keine Daten zur Lebensqualität in der Studie SG035-0004 erhoben.	
Nebenwirkungen²³	
UE	
N = 58	n = 58 (100 %)
SUE	
N = 58	n = 24 (41 %)
UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 (3 - 5)	
N = 58	n = 36 (62 %) CTCAE-Grad 3 = 21 (36 %) CTCAE-Grad 4 = 9 (16 %) CTCAE-Grad 5 = 6 (10 %)
Therapieabbrüche aufgrund UE	
N = 58	n = 16 (28 %)

Brentuximabvedotin Studie SG035-0004	
Häufige UE bzw. UE von besonderem Interesse (MedDRA Preferred Term)	
Periphere Neuropathie (<i>standardized MedDRA query „periphere Neuropathie“</i>)	
N = 58	n = 33 (57 %)
Periphere Neuropathie (CTCAE-Grade 1 - 3 ²⁴)	
N = 58	Periphere sensorische Neuropathie, n = 24 (41 %), Therapieabbrüche wegen peripherer sensorischer Neuropathie, n = 6 (10 %) ²⁵
	Periphere motorische Neuropathie, n = 3 (5 %), Therapieabbrüche wegen peripherer motorischer Neuropathie, n = k.A.
Übelkeit	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 23 (40 %)
Müdigkeit	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 22 (38 %)
	CTCAE-Grade ≥ 3 n = 3 (5 %)
Pyrexie	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 20 (34 %)
Diarrhoe	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 17 (29 %)
	CTCAE-Grade ≥ 3 n = 2 (3 %)
Hautausschlag	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 14 (24 %)
Obstipation	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 13 (22 %)
Neutropenie	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 12 (21 %)
	CTCAE-Grade ≥ 3 n = 12 (21 %)
Thrombozytopenie	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 8 (14 %)
	CTCAE-Grade ≥ 3 n = 8 (14 %)
Dyspnoe	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 11 (19 %)
Infektionen der oberen Atemwege	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 11 (19 %)
Kopfschmerz	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 11 (19 %)
Pruritus	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 11 (19 %)

Brentuximabvedotin Studie SG035-0004		
Erbrechen		
N = 58	alle CTCAE-Grade	n = 10 (17 %)
	CTCAE-Grade ≥ 3	n = 2 (3 %)
Husten		
N = 58	alle CTCAE-Grade	n = 10 (17 %)
Schlafstörung (Agrypnie)		
N = 58	alle CTCAE-Grade	n = 9 (16 %)
Myalgie		
N = 58	alle CTCAE-Grade	n = 9 (16 %)
Schwindel		
N = 58	alle CTCAE-Grade	n = 9 (16 %)
Verminderter Appetit		
N = 58	alle CTCAE-Grade	n = 9 (16 %)
Alopezie		
N = 58	alle CTCAE-Grade	n = 8 (14 %)
Gewichtsverlust		
N = 58	alle CTCAE-Grade	n = 8 (14 %)
Kälteschauer		
N = 58	alle CTCAE-Grade	n = 8 (14 %)
Muskelpastik		
N = 58	alle CTCAE-Grade	n = 8 (14 %)
Peripheres Ödem		
N = 58	alle CTCAE-Grade	n = 8 (14 %)
Schmerzen der Extremitäten		
N = 58	alle CTCAE-Grade	n = 8 (14 %)
	CTCAE-Grade ≥ 3	n = 2 (3 %)
Anämie		
N = 58	alle CTCAE-Grade	n = 6 (10 %)
Hauttrockenheit		
N = 58	alle CTCAE-Grade	n = 6 (10 %)
Lymphadenopathie		
N = 58	alle CTCAE-Grade	n = 6 (10 %)
Schmerzen		
N = 58	alle CTCAE-Grade	n = 6 (10 %)

verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; n.a. = nicht abschätzbar; N = Gesamtzahl der Patienten mit Daten zu dem entsprechenden Endpunkt; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

¹⁵ Daten der Studie SG035-0004 aus der Nutzenbewertung des G-BA vom 1. März 2013 sowie dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

¹⁶ Intention-to-Treat (ITT)-Auswertung

¹⁷ medianes Gesamtüberleben/progressionsfreies bzw. ereignisfreies Überleben (in Monaten) wurden mittels Kaplan-Meier-Methodik geschätzt

¹⁸ Anzahl der Patienten mit progredienter Erkrankung/Tod

¹⁹ Anzahl der Patienten mit progredienter Erkrankung oder Behandlungsabbruch

²⁰ von den 34 Patienten mit kompletter Remission waren zum Auswertungszeitpunkt 13 verstorben oder progredient (S. 86, Modul 4 B, Dossier des pharmazeutischen Unternehmers)

²¹ Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust > 10 %

²² Patienten mit B-Symptomatik zu Baseline

²³ basierend auf der Safety-Population

²⁴ in der Studie SG035-0004 wurden keine peripheren Neuropathien mit einem CTCAE-Grad > 3 beobachtet

²⁵ Angaben zu Studienabbrüchen aufgrund einer peripheren sensorischen Neuropathie sind dem Studienbericht der Studie SG035-0004 entnommen

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

b) und b) Behandlung rezidivierender/refraktärer CD30+ Hodgkin-Lymphome

Zielpopulation: ca. 60 - 260 Patienten

c) Behandlung rezidivierender/refraktärer systemischer anaplastischer großzelliger Lymphome

Zielpopulation: ca. 15 - 160 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Adcetris® (Wirkstoff: Brentuximabvedotin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. April 2013):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Brentuximabvedotin darf nur durch eine(n) in der Therapie dieser Erkrankung erfahrene(n) Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen (Zyklen) pro Patient pro Jahr	Behandlungstage je Zyklus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Brentuximabvedotin	alle 3 Wochen, intravenöse Infusion über 30 Minuten	8 - 16	1	8 - 16

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Durchstechflasche)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Durchstechflaschen)
Brentuximabvedotin	50	1	24 - 48 ²⁶

²⁶ Bezug: 75,6 kg KG („Mikrozensus 2009“)

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Brentuximabvedotin	4920,71 €	4283,78 € [2,05 € ²⁷ ; 634,88 € ²⁸]

²⁷ Rabatt nach § 130 SGB V

²⁸ Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Taxe: 1. April 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Brentuximabvedotin	102 810,72 € - 205 621,44 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 16. Mai 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Mai 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Brentuximabvedotin**

Vom 16. Mai 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 16. Mai 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. April 2013 (BAnz AT 13.06.2013 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Brentuximabvedotin wie folgt ergänzt:

Brentuximabvedotin

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Adcetris® wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom:

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

Adcetris® wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischen anaplastischen großzelligem Lymphom.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Brentuximabvedotin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

- a) Behandlung rezidivierter/refraktärer CD30+ Hodgkin-Lymphome nach einer autologen Stammzelltransplantation: nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

Brentuximabvedotin
Studie SG035-0003

Mortalität

Gesamtüberleben²

Datenschnitt 16. September 2010

N = 102	Anzahl der verstorbenen Patienten, n = 13 (13 %); medianes Gesamtüberleben ³ [95 %-KI] = nicht erreicht [n.a.]
---------	--

¹ Daten der Studie SG035-0003 aus der Nutzenbewertung des G-BA vom 1. März 2013

² Intention-to-Treat (ITT)-Auswertung

³ medianes Gesamtüberleben/progressionsfreies bzw. ereignisfreies Überleben (in Monaten) wurden mittels Kaplan-Meier-Methodik geschätzt



Brentuximabvedotin
Studie SG035-0003

Datenschnitt 7. Oktober 2011

N = 102 Anzahl der verstorbenen Patienten, n = 36 (35 %);
medianes Gesamtüberleben³ [95 %-KI] = 27,0 Monate [23,9; n.a.]

Datenschnitt 2. April 2012

N = 102 Anzahl der verstorbenen Patienten, n = 40 (39 %);
medianes Gesamtüberleben³ [95 %-KI] = nicht erreicht [27; n.a.]

Morbidität

Progressionsfreies Überleben² (Zeit von Behandlungsbeginn bis zur ersten Dokumentation der objektiven Tumorprogression oder Tod, Datenschnitt 16. September 2010)

N = 102 n⁴ = 64 (63 %);
Median³ [95 %-KI] = 25,1 Wochen [21,9; 39,1]

Ereignisfreies Überleben² (Zeit von Beginn der Studienbehandlung bis zu jedem Therapieversagen, inklusive Erkrankungsprogressionen oder Unterbrechung der Behandlung aus jeglichem Grund wie z. B. Toxizität, Patientenpräferenz, Initiierung einer neuen Behandlung außer Stammzelltransplantation ohne dokumentierte Progression oder Tod, Datenschnitt 16. September 2010)

N = 102 n⁵ = 81 (79 %);
Median³ [95 %-KI] = 29,0 Wochen [23,9; 38,3]

Objektive Ansprechrates² (Anteil der Patienten, die im Beobachtungszeitraum eine komplette Remission oder eine partielle Remission erreicht haben)

N = 102 n = 76 (75 %);
[95 %-KI] = [64,9; 82,6]

Komplette Remission² (Anteil der Patienten mit kompletter Remission innerhalb des Beobachtungszeitraums)

N = 102 n = 35 (34 %);
[95 %-KI] = [25,2; 44,4]

Rückgangsrate B-Symptomatik² (Anteil der Patienten mit Lymphom-assoziiierter B-Symptomatik⁶ bei Baseline, welche einen Rückgang aller B-Symptome zu jeglicher Zeit während der Behandlungsdauer erreicht haben)

N = 35⁷ n = 27 (77 %);
[95 %-KI] = [59,9; 89,6]

Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität in der Studie SG035-0003 erhoben.

Nebenwirkungen⁸

UE

N = 102 n = 100 (98 %)

SUE

N = 102 n = 25 (25 %)

UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 (3 - 5)

N = 102 n = 56 (55 %)

Therapieabbrüche aufgrund UE

N = 102 n = 20 (20 %)

Häufige UE bzw. UE von besonderem Interesse

Periphere Neuropathie (standardized MedDRA query „periphere Neuropathie“)

N = 102 n = 56 (55 %)

⁴ Anzahl der Patienten mit progredienter Erkrankung/Tod

⁵ Anzahl der Patienten mit progredienter Erkrankung oder Behandlungsabbruch

⁶ Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust > 10 %

⁷ Patienten mit B-Symptomatik zu Baseline

⁸ Auswertung basierend auf der Safety-Population



Brentuximabvedotin Studie SG035-0003	
Periphere Neuropathie (MedDRA Preferred Term; CTCAE-Grade 1 – 3 ^{9,10})	
N = 102	Periphere sensorische Neuropathie n = 48 (47 %) Therapieabbrüche wegen peripherer sensorischer Neuropathie: n = 6 (6 %)
	Periphere motorische Neuropathie n = 12 (12 %) Therapieabbrüche wegen peripherer motorischer Neuropathie: n = 3 (3 %)
Müdigkeit	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 47 (46 %) CTCAE-Grade 3 – 4 n = 2 (2 %)
Übelkeit	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 43 (42 %)
Infektionen der oberen Atemwege	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 38 (37 %)
Diarrhoe	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 37 (36 %)
Pyrexie	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 30 (30 %) CTCAE-Grade \geq 3 n = 2 (2 %)
Neutropenie	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 22 (22 %) CTCAE-Grade 3 – 4 n = 20 (20 %) ⁵
Erbrechen	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 22 (22 %)
Husten	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 21 (21 %)
Arthralgie	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 19 (19 %)
Kopfschmerz	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 19 (19 %)
Abdominaler Schmerz	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 17 (17 %) CTCAE-Grade 3 – 4 n = 2 (2 %)
Myalgie	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 17 (17 %)
Obstipation	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 16 (16 %)
Pruritus	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 16 (16 %)
Rückenschmerz	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 14 (14 %)
Schlafstörung (Agrypnie)	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 14 (14 %)
Hautausschlag	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 14 (14 %)
Alopezie	

⁹ Angaben zu CTCAE-Graden und Studienabbrüchen aufgrund einer peripheren motorischen Neuropathie sind dem Studienbericht der Studie SG035-0003 entnommen

¹⁰ in der Studie SG035-0003 wurden keine peripheren Neuropathien mit einem CTCAE-Grad > 3 beobachtet



Brentuximabvedotin Studie SG035-0003	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 13 (13 %)
Kälteschauer	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 13 (13 %)
Dyspnoe	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 13 (13 %)
Nachtschweiß	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 12 (12 %)
Angst	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 11 (11 %) CTCAE-Grade ≥ 3 n = 2 (2 %)
Lymphadenopathie	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 11 (11 %)
Oropharyngealer Schmerz	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 11 (11 %)
Schwindel	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 11 (11 %)
Verminderter Appetit	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 11 (11 %)
Schmerz in den Extremitäten	
N = 102	alle CTCAE-Grade n = 10 (10 %)

verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; n.a. = nicht abschätzbar; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

- b) Behandlung rezidivierender/refraktärer CD30+ Hodgkin-Lymphome nach mind. 2 vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation/Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt (ASCT-naive Patienten):

nicht quantifizierbar

Ergebnisse nach Endpunkten¹¹:

Brentuximabvedotin
Aggregierte Fallserie ASCT-naiver Patienten¹¹

Mortalität

Gesamtüberleben

Es liegt keine Analyse zum Gesamtüberleben für die aggregierte Fallserie ASCT-naiver Patienten vor.

Morbidität

Objektive Ansprechrate (Anteil der Patienten, die im Beobachtungszeitraum eine komplette Remission oder eine partielle Remission erreicht haben)

N = 41¹² | n = 22 (54 %);
[95 %-KI] = k.A.

Komplette Remission (Anteil der Patienten mit kompletter Remission innerhalb des Beobachtungszeitraums)

N = 41¹² | n = 9 (22 %);
[95 %-KI] = k.A.

Anteil der Patienten, die nach einer Behandlung mit Brentuximabvedotin eine Stammzelltransplantation erhalten haben (Anteil der Patienten, die nach einer abgeschlossenen Behandlung mit Brentuximabvedotin eine Stammzelltransplantation erhalten haben)

N = 41¹² | n = 8 (19 %);
[95 %-KI] = k.A.

Lebensqualität

¹¹ aggregierte Fallserie aus den Studien SG035-0001, SG035-0002, SG035-007, TB-BC010088 sowie 2 Fallserien aus Named Patient Programs; Angaben aus der Nutzenbewertung des G-BA vom 1. März 2013 und dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vom 31. Oktober 2012

¹² Anzahl der Patienten der aggregierten Fallserie, die eine zulassungskonforme Dosierung von Brentuximabvedotin (1,8 mg/kg KG) erhielten



Brentuximabvedotin Aggregierte Fallserie ASCT-naiver Patienten ¹¹	
Es liegen keine Daten zur Lebensqualität vor.	
Nebenwirkungen	
UE ^{13,14}	
N = 59	Nicht ausgewertet
SUE	
N = 59	n = 15 (25 %)
UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 (3 – 5)	
N = 59	n = 25 (42 %)
Therapieabbrüche aufgrund UE	
N = 59	n = 7 (12 %)
Häufige UE, bzw. UE von besonderem Interesse	
Periphere Neuropathie (standardized MedDRA query „periphere Neuropathie“)	
N = 59	n = 25 (42 %)
verwendete Abkürzungen: ASCT = Autologous Stem Cell Transplantation (autologe Stammzelltransplantation); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse	
c) Behandlung rezidivierender/refraktärer systemischer anaplastischer großzelliger Lymphome:	
nicht quantifizierbar	
Studienergebnisse nach Endpunkten ¹⁵ :	
Brentuximabvedotin Studie SG035-0004	
Mortalität	
Gesamtüberleben ¹⁶	
N = 58	Anzahl der verstorbenen Patienten, n = 19 (33 %); medianes Gesamtüberleben ¹⁷ [95 %-KI] = nicht erreicht [n.a.]; geschätzte Gesamtüberlebensrate nach 12 Monaten [95 %-KI] = 70 % [59; 82]
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben ¹⁶ (Zeit von Behandlungsbeginn bis zur ersten Dokumentation der objektiven Tumordprogression oder Tod)	
N = 58	n ¹⁸ = 32 (55 %); Median ¹⁷ [95 %-KI] = 14,3 Monate [6,9; n.a.]
Ereignisfreies Überleben ¹⁶ (Zeit von Beginn der Studienbehandlung bis zu jedem Therapieversagen, inklusive Erkrankungsprogressionen oder Unterbrechung der Behandlung aus jeglichem Grund wie z. B. Toxizität, Patientenpräferenz, Initiierung einer neuen Behandlung außer Stammzelltransplantation ohne dokumentierte Progression oder Tod)	
N = 58	n ¹⁹ = 44 (76 %); Median ¹⁷ [95 %-KI] = 6,7 Monate [4,2; 9,5]
Objektive Ansprechrate ¹⁶ (Anteil der Patienten, die im Beobachtungszeitraum eine komplette Remission oder eine partielle Remission erreicht haben)	
N = 58	n = 50 (86 %); [95 %-KI] = [74,6; 93,9]

¹³ es liegen deskriptive Angaben zu den häufigsten UE vor; es ist nicht zu entnehmen, bei wie vielen der selektierten Patienten der aggregierten Fallserie insgesamt UE auftraten

¹⁴ betrachtet wurden alle als ASCT-naiv identifizierten Patienten aus der aggregierten Fallserie, unabhängig davon ob sie Brentuximabvedotin in der zugelassenen Dosierung erhalten haben oder nicht

¹⁵ Daten der Studie SG035-0004 aus der Nutzenbewertung des G-BA vom 1. März 2013 sowie dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Intention-to-Treat (ITT)-Auswertung

¹⁷ medianes Gesamtüberleben/progressionsfreies bzw. ereignisfreies Überleben (in Monaten) wurden mittels Kaplan-Meier-Methodik geschätzt

¹⁸ Anzahl der Patienten mit progredienter Erkrankung/Tod

¹⁹ Anzahl der Patienten mit progredienter Erkrankung oder Behandlungsabbruch



Brentuximabvedotin Studie SG035-0004	
Komplette Remission ¹⁶ (Anteil der Patienten mit kompletter Remission innerhalb des Beobachtungszeitraums)	
N = 58	n = 34 (58 %) ²⁰ ; [95 %-KI] = [44,9; 71,4]
Rückgangsrate B-Symptomatik ¹⁶ (Anteil der Patienten mit Lymphom-assoziiierter B-Symptomatik ²¹ bei Baseline, welche einen Rückgang aller B-Symptome zu jeglicher Zeit während der Behandlungsdauer erreicht haben)	
N = 17 ²²	n = 14 (82 %); [95 %-KI] = [56,6; 96,2]
Lebensqualität	
Es wurden keine Daten zur Lebensqualität in der Studie SG035-0004 erhoben.	
Nebenwirkungen²³	
UE	
N = 58	n = 58 (100 %)
SUE	
N = 58	n = 24 (41 %)
UE mit einem CTCAE-Grad ≥ 3 (3 – 5)	
N = 58	n = 36 (62 %) CTCAE-Grad 3 = 21 (36 %) CTCAE-Grad 4 = 9 (16 %) CTCAE-Grad 5 = 6 (10 %)
Therapieabbrüche aufgrund UE	
N = 58	n = 16 (28 %)
Häufige UE bzw. UE von besonderem Interesse (MedDRA Preferred Term)	
Periphere Neuropathie (standardized MedDRA query „periphere Neuropathie“)	
N = 58	n = 33 (57 %)
Periphere Neuropathie (CTCAE-Grade 1 – 3 ²⁴)	
N = 58	Periphere sensorische Neuropathie, n = 24 (41 %), Therapieabbrüche wegen peripherer sensorischer Neuropathie, n = 6 (10 %) ²⁵ Periphere motorische Neuropathie, n = 3 (5 %), Therapieabbrüche wegen peripherer motorischer Neuropathie, n = k.A.
Übelkeit	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 23 (40 %)
Müdigkeit	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 22 (38 %) CTCAE-Grade ≥ 3 n = 3 (5 %)
Pyrexie	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 20 (34 %)
Diarrhoe	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 17 (29 %) CTCAE-Grade ≥ 3 n = 2 (3 %)
Hautausschlag	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 14 (24 %)
Obstipation	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 13 (22 %)
Neutropenie	

²⁰ von den 34 Patienten mit kompletter Remission waren zum Auswertungszeitpunkt 13 verstorben oder progredient (S. 86, Modul 4 B, Dossier des pharmazeutischen Unternehmers)²¹ Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust > 10 %²² Patienten mit B-Symptomatik zu Baseline²³ basierend auf der Safety-Population²⁴ in der Studie SG035-0004 wurden keine peripheren Neuropathien mit einem CTCAE-Grad > 3 beobachtet²⁵ Angaben zu Studienabbrüchen aufgrund einer peripheren sensorischen Neuropathie sind dem Studienbericht der Studie SG035-0004 entnommen



Brentuximabvedotin Studie SG035-0004	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 12 (21 %) CTCAE-Grade \geq 3 n = 12 (21 %)
Thrombozytopenie	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 8 (14 %) CTCAE-Grade \geq 3 n = 8 (14 %)
Dyspnoe	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 11 (19 %)
Infektionen der oberen Atemwege	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 11 (19 %)
Kopfschmerz	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 11 (19 %)
Pruritus	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 11 (19 %)
Erbrechen	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 10 (17 %) CTCAE-Grade \geq 3 n = 2 (3 %)
Husten	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 10 (17 %)
Schlafstörung (Agrypnie)	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 9 (16 %)
Myalgie	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 9 (16 %)
Schwindel	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 9 (16 %)
Verminderter Appetit	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 9 (16 %)
Alopezie	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 8 (14 %)
Gewichtsverlust	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 8 (14 %)
Kälteschauer	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 8 (14 %)
Muskelspastik	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 8 (14 %)
Peripheres Ödem	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 8 (14 %)
Schmerzen der Extremitäten	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 8 (14 %) CTCAE-Grade \geq 3 n = 2 (3 %)
Anämie	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 6 (10 %)
Hauttrockenheit	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 6 (10 %)
Lymphadenopathie	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 6 (10 %)
Schmerzen	
N = 58	alle CTCAE-Grade n = 6 (10 %)



verwendete Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (Gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; n.a. = nicht abschätzbar; N = Gesamtzahl der Patienten mit Daten zu dem entsprechenden Endpunkt; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) und b) Behandlung rezidivierender/refraktärer CD30+ Hodgkin-Lymphome

Zielpopulation: ca. 60 – 260 Patienten

c) Behandlung rezidivierender/refraktärer systemischer anaplastischer großzelliger Lymphome

Zielpopulation: ca. 15 – 160 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Adcetris® (Wirkstoff: Brentuximabvedotin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. April 2013):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Brentuximabvedotin darf nur durch eine(n) in der Therapie dieser Erkrankung erfahrene(n) Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen (Zyklen) pro Patient pro Jahr	Behandlungstage je Zyklus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Brentuximabvedotin	alle 3 Wochen, intravenöse Infusion über 30 Minuten	8 – 16	1	8 – 16

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Durchstechflasche)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Durchstechflaschen)
Brentuximabvedotin	50	1	24 – 48 ²⁶

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Brentuximabvedotin	4 920,71 €	4 283,78 € [2,05 € ²⁷ ; 634,88 € ²⁸]

Stand Lauer-Steuer: 1. April 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Brentuximabvedotin	102 810,72 € – 205 621,44 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 16. Mai 2013 in Kraft.

²⁶ Bezug: 75,6 kg KG („Mikrozensus 2009“)

²⁷ Rabatt nach § 130 SGB V

²⁸ Rabatt nach § 130a SGB V



Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Mai 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. November 2012 ein Dossier zum Wirkstoff Brentuximabvedotin eingereicht. Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG am 1. März 2013 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

1. Bewertungsentscheidung

1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassene Anwendungsgebiete von Brentuximabvedotin (Jakavi®) gemäß Fachinformation:

Adcetris® wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom:

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

Adcetris® wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom.

Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Entfällt.

Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs), deren Umsatz mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt (dies betrifft alle Orphan Drugs zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens), gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V). Bei Orphan Drugs erfolgt daher zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

1.2 Nutzenbewertung

1.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.1

1.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.2

1.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.3

1.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss" Punkt 2. "Eckpunkte der Entscheidung", Abschnitt 2.4

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [Frühe Nutzenbewertung \(§ 35a SGB V\) /](#)
- [Brentuximab Vedotin](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Brentuximab Vedotin
- **Handelsname:** Adcetris®
- **Therapeutisches Gebiet:** Hodgkin-Lymphome, anaplastische großzellige Lymphome
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2012
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2013
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2013
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2013

Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2012-12-01-D-037)

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/47/>

01.03.2013

- [Modul 1 \(568.6 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-176/2012-10-31_Modul1_Brentuximabvedotin.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-176/2012-10-31_Modul1_Brentuximabvedotin.pdf)
- [Modul 2 \(422.1 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-177/2012-10-31_Modul2_Brentuximabvedotin.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-177/2012-10-31_Modul2_Brentuximabvedotin.pdf)
- [Modul 3A \(960.6 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-178/2012-10-31_Modul3A_Brentuximabvedotin.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-178/2012-10-31_Modul3A_Brentuximabvedotin.pdf)
- [Modul 3B \(1.0 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-179/2012-10-31_Modul3B_Brentuximabvedotin.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-179/2012-10-31_Modul3B_Brentuximabvedotin.pdf)
- [Modul 4A \(1.7 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-180/2012-10-31_Modul4A_Brentuximabvedotin.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-180/2012-10-31_Modul4A_Brentuximabvedotin.pdf)
- [Modul 4B \(1.7 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-181/2012-10-31_Modul4B_Brentuximabvedotin.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-181/2012-10-31_Modul4B_Brentuximabvedotin.pdf)

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2013 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(2.8 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-182/Brentuximab%20Nutzenbewertung_2012-12-01-D-037_G-BA.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-182/Brentuximab%20Nutzenbewertung_2012-12-01-D-037_G-BA.pdf)
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(151.3 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-183/Bewertung%20Therapiekosten_Patientenzahlen_IQWiG.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-183/Bewertung%20Therapiekosten_Patientenzahlen_IQWiG.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2013
- Mündliche Anhörung: 08.04.2013 oder 09.04.2013

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Brentuximab Vedotin - 2012-12-01-D-037*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc)
(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

Informationen

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/47/>

01.03.2013

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2013** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) ((mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Brentuximab Vedotin - 2012-12-01-D-037*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs. 4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 08.04.2013 oder 09.04.2013 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Der genaue Termin wird den Stellungnahmeberechtigten über die Einladung bekanntgegeben. Bitte melden Sie sich bis zum 02.04.2013 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de ((mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2013). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 08.04.2013 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Brentuximab Vedotin

Stand: 03.04.2013

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	22.03.2013
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V.	22.03.2013
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	22.03.2013
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	22.03.2013
Universitätsklinikum Köln, Klinik für Innere Medizin I	22.03.2013
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	22.03.2013

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	Hr. Dr. Mühler Hr. Dr. Böhler Hr. Dr. Rosen Fr. Petri
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	Hr. Prof. Dr. Schmitz
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Hr. Dr. Erdmann Hr. Dr. Johannes
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Hr. Dr. Rasch Hr. Dr. Dintsios

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	<< 22. März 2013 >>
Stellungnahme zu	<< Brentuximabvedotin / Adcetris® >>
Stellungnahme von	<< Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

<p>Einleitung</p> <p>Brentuximabvedotin ist ein innovativer Wirkstoff zu Behandlung seltener Leiden. Gemäß der gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V) gilt für diese Medikamente der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt; Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012).</p> <p>Eine fehlende Kontrollgruppe wurde in der G-BA Nutzenbewertung zu Brentuximabvedotin dennoch angemerkt. Im Rahmen der Stellungnahme zur Bewertung von Brentuximabvedotin geht Takeda Pharma deshalb nochmals ausführlich auf die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Profiles auf Grundlage von historischen Kontrollen ein.</p> <p>Auf der Seite des Nutzenprofils von Brentuximabvedotin schließt dies den Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) in den Zulassungsstudien mit historischen Kontrollgruppen ein, wobei seit Einreichen des Nutzendossiers im November 2012 neue Daten zum Gesamtüberleben aus Langzeit-Nachbeobachtung (veröffentlicht Dezember 2012) verfügbar geworden sind. Aufgrund der signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) der r/r-HL Patienten mit Rezidiv nach ASCT von mindestens 1 Jahr sieht Takeda Pharma mit Brentuximabvedotin ein Medikament mit einem erheblichen therapeutischen Zusatznutzen in der Indikation des r/r Hodgkin Lymphoms.</p>	<p>Ausführungen zu diesen zusammenfassenden Aspekten erfolgen jeweils zu den detaillierten Ausführungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme (siehe Seite 55 ff.)</p>
--	--

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

Obwohl das ALCL wegen der charakteristischen Expression von CD30 (damals noch als Ki-1 bezeichnet) erstmals 1985 als eigenständige Tumorentität beschrieben worden ist ([Stein et al., 1985](#)), war lange Zeit die Abgrenzung und die genaue Definition umstritten. Erst mit dem 2008 Update der World Health Organization (WHO) Klassifikation der Erkrankungen (International Classifications of Diseases, ICD) wurde die heutige bestehende Einteilung der ALCL-Subentitäten geschaffen. Aus Gründen der langfristig fehlenden Systematik der Erkrankung sind historische Kontrollen für das ALCL nicht im gleichen Maße wie beim HL verfügbar.

Auf Seiten des Risikoprofils von Brentuximabvedotin wird das [Nebenwirkungsprofil von Brentuximabvedotin im historischen Vergleich](#) mit anderen, vergleichbaren Therapien in den beiden zugelassenen Indikationen und Patientenpopulationen dargestellt, wobei besonderer Wert auf die [Reversibilität der peripheren Neuropathie](#) gelegt wird, die in den Zulassungsstudien von Brentuximabvedotin gefunden wurde.

Takeda Pharma legt als wesentlichen Teil der Stellungnahme auch **neue, aktualisierte Daten** vor, die seit Einreichen des Nutzendossiers im November 2012 veröffentlicht worden sind. Dazu gehören vor allem die Daten zur [Langzeit-Nachbeobachtung](#) der in den Zulassungsstudien behandelten Patienten. Gleichfalls gibt es neue aktuelle Publikationen zum [Einsatz und Wert von Brentuximabvedotin bei transplantations-naiven Patienten](#), die bisher noch [keine Kandidaten für eine Stammzelltransplantation](#) waren. Im Februar 2013 wurde auch die [überarbeitete S3-Richtlinie zur Behandlung des Hodgkin Lymphoms](#) veröffentlicht, wobei Brentuximabvedotin bereits Eingang in diese überarbeiteten Richtlinien gefunden hat.

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

<p>Letztlich nimmt Takeda Pharma hier auch Stellung zu methodischen Aspekten der Zulassungsstudien, die bei der G-BA Bewertung erwähnt wurden. Hier geht es vor allem um die Patientenrelevanz der Komplettremission anhand der Cheson-Kriterien und die Wertigkeit des PFS als zusätzlichen Endpunkt zur Beurteilung des Therapieansprechens mit Brentuximabvedotin, vor allem im intra-individuellen Vergleich mit dem PFS der vorangegangenen Therapie. Weiterhin möchte Takeda Pharma noch einmal die Gründe für die Einarmigkeit der Zulassungsstudien darstellen, weshalb kontrollierte Studien nicht durchgeführt werden konnten. Eine weitere Analyse aus den Zulassungsstudien veranschaulicht die Korrelation zwischen Therapiedauer (Anzahl der Zyklen) und dem Therapieerfolg nach Brentuximabvedotin, weshalb eine Therapie mit maximal 16 Zyklen als Behandlungsziel erstrebenswert erscheint.</p>	
<p><u>Historische Kontrollen 1</u>: Vergleichende Darstellung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben (OS) nach Brentuximabvedotin mit historischen Kontrollen</p> <p>Bewertung G-BA: <i>Eine Limitation bei der Bewertung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben stellt das Fehlen eines Kontrollarms dar. Zur Beurteilung des Ausmaßes der Ergebnisse zum Gesamtüberleben wurde vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) ein historischer Vergleich durchgeführt. Allerdings war der vom pU durchgeführte historische Vergleich aufgrund methodischer Unzulänglichkeiten nicht geeignet, eine valide Einschätzung hinsichtlich eines Vergleichs zweier Therapievarianten in dem betrachteten Anwendungsgebiet herzuleiten.</i></p> <p>Nach Ansicht von Takeda Pharma stellen die im Nutzendossier und hier noch einmal zusammengefassten Daten einen validen historischen Vergleich für das Gesamtüberleben der Population von r/r-HL Patienten nach ASCT (Autologe Stammzelltransplanta-</p>	<p>In der Studie SG035-0003 wurde der Endpunkt "Gesamtüberleben" als sekundärer Endpunkt erhoben. Zum primären Analysezeitpunkt (16. September 2010) waren 13 der 102 Patienten verstorben. Das mediane Gesamtüberleben, geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methodik, wurde</p>

tion) dar. Insgesamt stehen 833 r/r-HL Patienten als historische Kontrolle zur Verfügung, wobei 422 Patienten in prospektiven Studien ([Sureda et al., 2005](#); [Arai et al., im Druck](#)) und 411 innerhalb eines Registers publiziert wurden (Tabelle 1). Aufgrund der höheren Validität der Daten aus prospektiven Studien werden diese im Folgenden getrennt von den Registerdaten aufgeführt.

Die in Arai et al. dargestellte Population schloss Patienten mit Rezidiv nach ASCT ein und entspricht damit vollständig der in Studie SG035-0003 untersuchten Indikation. Insgesamt wurden in Arai et al. 756 Patienten ausgewertet ([Arai et al., im Druck](#)). Von diesen Patienten stammten 411 aus einem Register (Frankreich). Die Daten der anderen 345 der untersuchten Patienten sind dagegen Daten aus prospektiven klinischen Studien, die aus 5 internationalen Zentren stammen (Europa und Nordamerika) ([Horning et al., 2008a](#); [Horning et al., 2008b](#)). Im Folgenden werden die Daten dieser beiden Gruppen (prospektiv erhoben und aus Register) getrennt dargestellt und den OS (Overall Survival, Gesamtüberleben)-Daten der Studie SG035-0003 gegenübergestellt. Zwischen den beiden Patientengruppen bestanden keine Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht und Stadium der Erkrankung.

Um einen validen Vergleich mit den Studiendaten abzubilden, wurde aus der Publikation Arai et al. der Parameter PPS (Post Progression Survival, Überleben nach Krankheitsprogression) zum Vergleich mit den SG035-0003 Daten herangezogen. Die Beobachtung des PPS ist in Arai et al. definiert als die Zeitspanne zwischen Rezidiv nach ASCT und dem Zeitpunkt des letzten Follow up (Abbildung 1).

Die Beobachtung des OS in Arai et al. beginnt dagegen bereits mit dem Zeitpunkt der ASCT.

innerhalb der Beobachtungszeit nicht erreicht. Zusätzlich erfolgten im Oktober 2011 sowie April 2012 weitere Analysen. Zum Zeitpunkt der zweiten Analyse waren 36 Patienten verstorben, der Kaplan-Meier-Schätzer für das mediane Gesamtüberleben lag zu diesem Zeitpunkt bei 27 Monaten (95 %-KI: 23,9; --). Zum dritten Analysezeitpunkt (2. April 2012) waren 40 Patienten verstorben, der Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane Überlebenszeit wurde zum Zeitpunkt dieser Analyse nicht erreicht (95 %-KI: 27; --).

Zur Beurteilung des Ausmaßes dieses Effektes wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein historischer Vergleich auf Basis verschiedener Phase-II-Studien und retrospektiver Analysen von Fallberichten durchgeführt. Die Angaben zum Gesamtüberleben lagen hierbei zwischen 11 Monaten und 3,5 Jahren. Somit liegen gegenüber der geschätzten medianen Überlebenszeit von 27 Monaten unter einer Behandlung mit Brentuximabvedotin (Studie SG035-0003) Angaben vor, die sowohl einen Vorteil als auch einen Nachteil von Brentuximabvedotin hinsichtlich der Überlebensdauer erkennen lassen.

Dieser historische Vergleich ist jedoch mit zahlreichen Limitationen versehen. So wurden zum einen nur Studien oder Fallserien herangezogen, bei denen der Wirkstoff Gemcitabin bzw. Kombinationstherapien mit diesem Wirkstoff als Intervention angewendet wurden, weitere Interventionen blieben unberücksichtigt. Des Weiteren ist das Patientenkollektiv der herangezogenen retrospektiven Studien/Fallserien sehr heterogen und schließt nicht ausschließlich Patienten ein, die zuvor eine autologe Stammzelltransplantation erhalten haben, wie es der Zulassung von Brentuximabvedotin entspricht. Eine weitere Limitation besteht in der nicht-standardisierten Erhebung der Daten und Häufigkeit der Nachbeobachtung der Patienten aus der retrospektiven Erhebung der Daten zum Gesamtüberleben bzw. Postprogression Survival

In einer prospektiven Studie von Sureda et al. wurden konsekutive Patienten auf das OS nach ASCT untersucht ([Sureda et al., 2005](#)). In dieser Publikation wurde dabei u.a. eine Teilpopulation von Patienten separat ausgewertet, die ein Rezidiv nach ASCT erlitten. Dabei handelt es sich um 77 Patienten. Diese Teilpopulation der rezidierten r/r-HL Patienten nach ASCT entspricht damit ebenso der Studienpopulation der Studie SG035-0003.

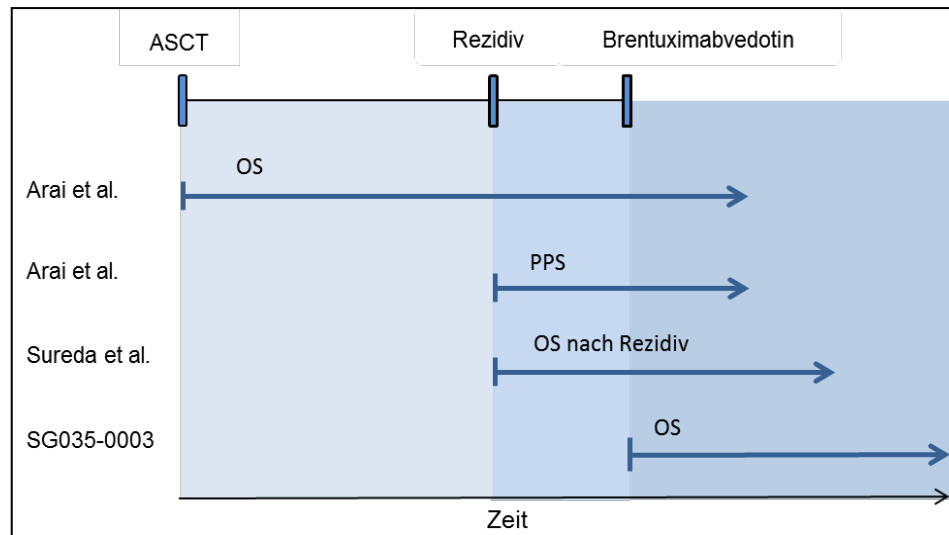
In die Studie SG035-0003 wurden nur Patienten eingeschlossen, deren Erkrankung nach der ASCT bereits rezidiert war. Da die Beobachtung des OS in dieser Studie erst mit dem Start der Studienbehandlung (mediane Zeitperiode zwischen Rezidiv und Studienbeginn waren 2,1 Monate) beginnt, entspricht am ehesten das PPS aus Arai et al. und das OS aus Sureda et al. der Definition des OS in Studie SG035-0003 (Abbildung 1).

(PPS) aus einem internationalen Patientenregister⁵. Der pharmazeutische Unternehmer liefert keine Angaben, mit welcher Identifikationsmethode diese Studien und Fallserien für den historischen Vergleich ermittelt wurden. Es handelt sich um eine nicht systematische Übersicht, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass relevante und verfügbare Daten bei diesem historischen Vergleich unberücksichtigt geblieben sind und der Effekt hinsichtlich des Gesamtüberlebens eventuell unterschätzt wird. Auch die EMA führt in ihrem Bewertungsbericht⁶ zu Brentuximabvedotin aus, dass die vorliegenden Daten mindestens vergleichbar mit den historischen Kontrollen, möglicherweise besser sind, eine eindeutige Schlussfolgerung jedoch nicht möglich ist.

Des Weiteren ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse des historischen Vergleichs auf den heutigen Versorgungsstand fraglich, da in Deutschland ein hoher Standard der begleitenden supportiven Maßnahmen und der generellen Versorgung der Hodgkin-Erkrankung, der sich in den vergangenen Jahren weiter verbessert hat, vorliegt. Dies führt möglicherweise zu einer Verzerrung und folglich zu einer eingeschränkten Interpretierbarkeit der Ergebnisse zur Mortalität, da eine Vergleichbarkeit der Versorgungssituation von 1990 bis 2000, wie sie für den vorgelegten historischen Vergleich überwiegend zugrunde gelegt wurde, gegenüber der heutigen nicht mit hinreichender Sicherheit gegeben ist. Darüber hinaus wiesen die Patienten der Studie SG035-0003 einen ECOG-Status von 0 oder 1 auf. Patienten mit rezidierten

⁵ Arai et al. Defining a Hodgkin Lymphoma Population for Novel Therapeutics after Relapse from Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. *Journal of Clinical Oncology*. *Leuk Lymphoma*. 2013 Apr 26. [Epub ahead of print] (doi:10.3109/10428194.2013.798868)

⁶ Assessment report brentuximab vedotin (adcetris) EMEA/H/C/002455; Seite 92; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002455/WC500135054.pdf



Quellen: ([Sureda et al., 2005](#); [Seattle Genetics Inc., 2011c](#); [Chen et al., 2012a](#); [Arai et al., im Druck](#))

Abbildung 1 Definition von OS und PPS in Arai et al., Sureda et al. und in Studie SG035-0003.

Bei der getrennten Betrachtung der verschiedenen Patientenpopulationen der Publikation von Arai et al. zeigt sich der Überlebensvorteil unter der Behandlung mit Brentuximabvedotin, unabhängig davon ob die gepoolten Daten (n=756), nur die Daten aus prospektiven klinischen Studien in 5 Zentren (n=345) oder nur die Patienten aus der retrospektiven Erhebung eines Registers verwendet werden (Abbildung 2).

Die gepoolten Daten aus prospektiven Studien und Registerdaten zusammen (n=756) ergaben ein medianes Überleben von

oder refraktären Hodgkin-Lymphomen, die bereits eine ASCT erhalten haben, weisen möglicherweise jedoch einen ungünstigeren ECOG-Status auf.

In der Gesamtbetrachtung dieser Aspekte ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin für den Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund der methodischen Limitationen des historischen Vergleichs, der Unsicherheit der Datenlage sowie der Heterogenität und Widersprüchlichkeit der Daten zum Gesamtüberleben aus dem historischen Vergleich auf Basis der vorliegenden Daten nicht quantifizierbar.

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

1,3 Jahren. Analyse des französischen Registers allein (n=411) ergab ein medianes OS von 1,37 Jahren, die Analyse der Daten der 5 Zentren ein medianes OS von 1,24 Jahren.

In der Publikation von Sureda et al. wurden insgesamt 357 konsekutive HL-Patienten nach ASCT untersucht ([Sureda et al., 2005](#)). Insgesamt 77 Patienten (26%) erlitten ein Rezidiv (diese Patientenpopulation der 77 Patienten entspricht damit der Studienpopulation der Studie SG035-0003). Bei getrennter Analyse dieser 77 rezidierten Patienten wurde ein medianes Gesamtüberleben von 12 Monaten gefunden (Abbildung 1).

Insgesamt ergab sich über alle historischen Vergleiche hinweg eine sehr ähnliche und damit reproduzierbare mediane Überlebenszeit nach Rezidiv nach ASCT. Das PPS der Patienten aus der prospektiven Population von Arai et al. lag bei 1,24 Jahren, das OS bei Sureda et al. bei 12 Monaten. Die Analyse der Patienten des französischen Registers ergab ein vergleichbares Ergebnis (1,37 Jahre). Diese hohe Reproduzierbarkeit aus verschiedenen unabhängigen Studien und aus verschiedenen geographischen Regionen lässt darauf schließen, dass diese historischen Vergleiche als valide anzusehen sind und **man als historischen Vergleich mit einem OS der r/r-HL Patienten mit Rezidiv nach ASCT in einem Bereich von 12-15 Monaten rechnen muss.**

Für Studie SG035-0003 stehen inzwischen neben den im Nutzen-dossier dargestellten Daten (Daten-Cut-Off Oktober 2011) ([Seattle Genetics Inc., 2011b](#)) noch eine weitere Auswertung mit größerem Nachbeobachtungszeitraum zur Verfügung (Daten Cut-Off Juli 2012), die erst im Dezember 2012 veröffentlicht worden sind ([Chen et al., 2012b](#); [Chen et al., 2012a](#)) und eine der von der EMEA geforderten Langzeitbeobachtungen der Studienpatienten von

Aus diesem Einwand ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung. In der Gesamtbetrachtung der Aspekte zur Mortalität (s. S. 4 ff. der Tragende Gründe) ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin für den Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund der Limitationen des historischen Vergleichs, der Unsicherheit der Datenlage sowie der Heterogenität und Widersprüchlichkeit der Daten zum Gesamtüberleben aus dem historischen Vergleich auf Basis der vorliegenden Daten nicht quantifizierbar.

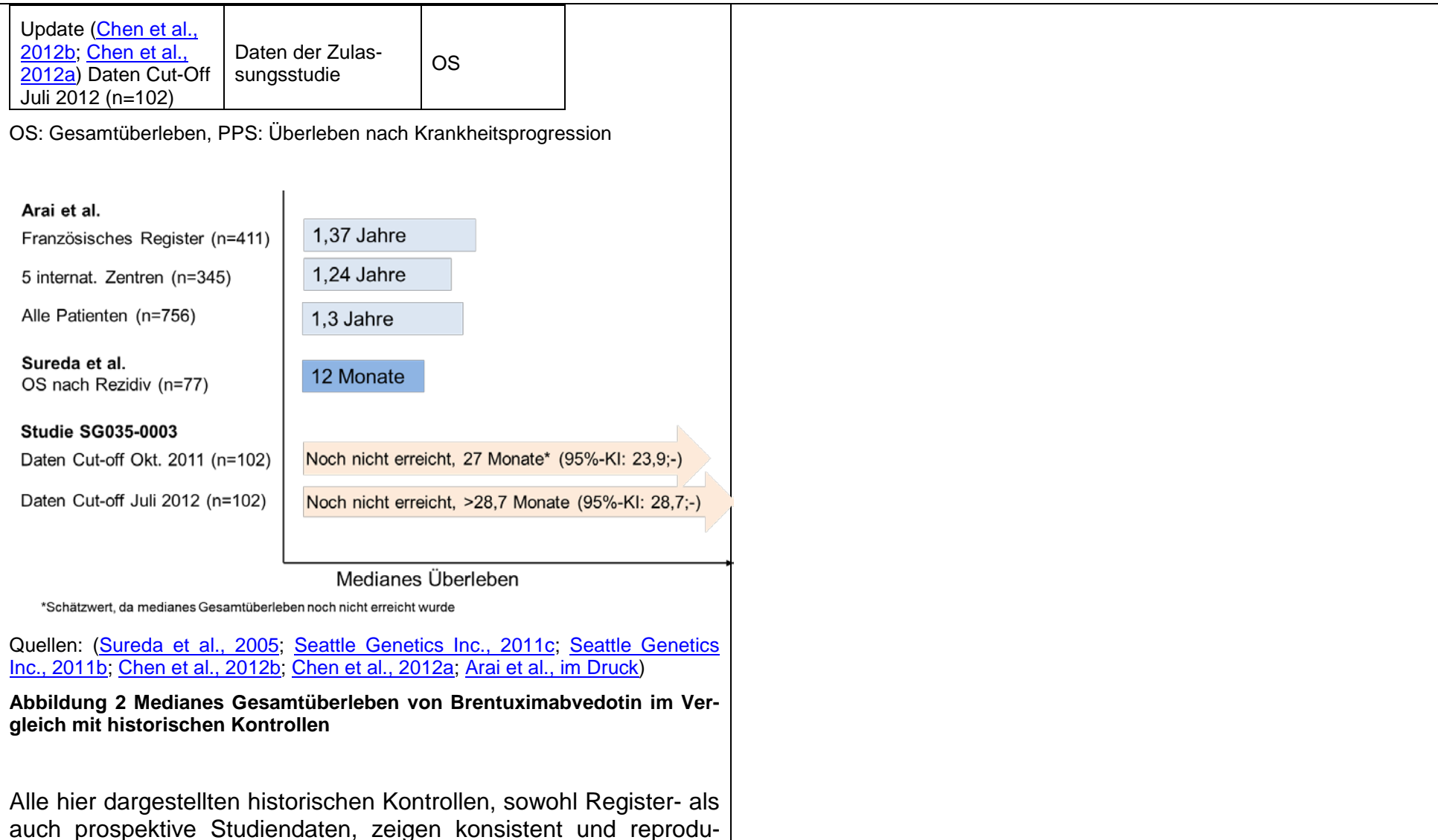
Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

SG035-0003 darstellen. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 29,5 Monaten ist das mediane OS weiterhin nicht erreicht, da erst 41% der Studienpatienten verstorben sind. Die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls betrug für das OS 28,7 Monate.

Tabelle 1 Gesamtüberleben: Übersicht der Datenquellen

Studie	Quelle	Endpunkt (wie in Publikation bezeichnet)
<u>Arai et al. (im Druck)</u>		
Französisches Register (n=411)	Registerdaten	PPS
Prospektive Daten aus 5 internationalen Zentren (n=345)	Prospektive Studiendaten	PPS
Alle Patienten (n=756)	Gepoolt: Registerdaten und prospektive Studiendaten	PPS
<u>Sureda et al. (2005)</u>		
Rezidierte Patienten nach ASCT (n=77)	Prospektive Studiendaten	OS
Studie SG035-0003		
Studienbericht, Addendum (Seattle Genetics Inc., 2011b); Daten Cut-Off 07.10.2011 (n=102)	Daten der Zulassungsstudie	OS

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG



Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

zierbar ein medianes Überleben von 12-15 Monaten bei Rezidiv nach ASCT. Takeda Pharma geht daher davon aus, dass diese Daten aufgrund ihrer Konsistenz und Methodik einen validen Vergleichswert darstellen. In den Zulassungsstudien von Brentuximabvedotin konnte nach 29,5 Monaten noch kein medianes OS für die r/r HL-Patienten bestimmt werden. Bei der letzten Nachbeobachtung lag das untere Konfidenzintervall bei 28,7 Monaten, demzufolge beträgt mit 95%iger Wahrscheinlichkeit das mediane OS mindestens 28,7 Monate. **Dies bedeutet einen Überlebensvorteil in der Indikation r/r-HL mit Brentuximabvedotin gegenüber historischen Kontrollen von mindestens einem Jahr, und wahrscheinlich länger, wenn bei längerer Nachbeobachtung der mediane OS-Wert in der Studie SG035-0003 bestimmt werden kann.**

Aufgrund der signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) der r/r-HL Patienten mit Rezidiv nach ASCT von mindestens 1 Jahr sieht Takeda Pharma mit Brentuximabvedotin ein Medikament mit einem **erheblichen therapeutischen Zusatznutzen in der Indikation r/r-HL.**

Obwohl das ALCL wegen der charakteristischen Expression von CD30 (damals noch als Ki-1 bezeichnet) erstmals 1985 als eigenständige Tumorentität beschrieben worden ist ([Stein et al., 1985](#)), war lange Zeit die Abgrenzung und genaue Definition umstritten. Erst mit dem 2008 Update der World Health Organization (WHO) Klassifikation der Erkrankungen (International Clasifications of Diseases, ICD) wurde die heutige bestehende Einteilung der ALCL-Subentitäten geschaffen. Aus Gründen der langfristig fehlenden Systematik der Erkrankung sind historische Kontrollen für das ALCL nicht im gleichen Maße wie beim HL verfügbar.

Historische Kontrollen 2: Vergleichende Darstellung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen nach Brentuximabvedotin mit historischen Kontrollen

Bewertung G-BA: *In Studie SG035-0003 war der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE sehr hoch (98%). Der Anteil der Patienten, bei denen mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auftrat, betrug 25%. UE mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 traten bei 55% aller Patienten auf. Bei 20% der Patienten führten UE zu einem Therapieabbruch. Darüber hinaus wurde in einer post-hoc Analyse das Auftreten von UE mit dem Standardized MedDRA query (SMQ) „Periphere Neuropathie“ untersucht. Der Anteil der Patienten, bei denen periphere Neuropathien auftraten, betrug 55%.*

In Studie SG035-0004 (Anwendungsgebiet B) trat mindestens ein UE bei 58 von 58 (100%) Patienten auf. Die häufigsten UE waren die periphere sensorische Neuropathie (41%), Übelkeit (40%), Müdigkeit (38%), Pyrexie (34%), Diarrhoe (29%), Hautausschlag (24%), Obstipation (22%) und Neutropenie (21%). UE mit einem CTCAE-Schweregrad von 3 oder höher traten bei 36 von 58 (62%) Patienten auf.

Rund die Hälfte aller Therapieabbrüche und 10 von insgesamt 11 Dosisreduktionen aufgrund eines UE wurde auf Neuropathien zurückgeführt. Erklärung hierfür ist der Wirkmechanismus von Monomethyl-Auristatin E, der aktiven Komponente von Brentuximabvedotin, als Hemmstoff des Mikrotubulins.

Insgesamt bleibt bei der Betrachtung der Nebenwirkungen festzuhalten, dass es sich in den Zulassungsstudien um relativ kurze Beobachtungszeiträume handelt und die Daten zur Sicherheit vom Brentuximabvedotin noch nicht ausreichend untersucht wurden.

Aus den Zulassungsstudien zu Brentuximabvedotin ergibt sich ein, im Vergleich zu anderen bei Hodgkin- und Non-Hodgkin Lymphomen eingesetzten Therapien, günstiges Nutzen-Risiko-Profil.

In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung überwiegend als kontrollierbar und behandelbar eingestuft. Valide Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse können jedoch auf der Grundlage der vorliegenden Daten insbesondere wegen fehlender Langzeitdaten zur Sicherheit sowie der Limitation der fehlenden Kontrollgruppe nicht getroffen werden. Auch die EMA adressiert im Bewertungsbericht den Mangel an Daten zur langfristigen Sicherheit und fordert die Nachreichung entsprechender Daten zur Langzeitsicherheit einer Therapie mit Brentuximabvedotin.

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

Hämatologische Toxizitäten sind eine der bedeutendsten Nebenwirkungen bei fast allen Krebstherapien, insbesondere aber bei der Behandlung von malignen hämato-onkologischen Erkrankungen. In den beiden Zulassungsstudien für Brentuximabvedotin waren jedoch die hämatologischen Toxizitäten trotz eines stark vorbehandelten Patientenkollektivs eher selten und im Allgemeinen durch Dosisreduktion und -verzögerung gut handhabbar.

Die in Deutschland empfohlene Erstlinien-Therapie beim fortgeschrittenen Stadium des HL ist Escalated BEACOPP (BEACOPP-esc). Verglichen mit den in einem Cochrane-Review dargestellten Nebenwirkungen der BEACOPPesc ([Bauer et al., 2011](#)) ergibt sich eine deutliche Überlegenheit von Brentuximabvedotin für den Bereich der hämatologischen Toxizitäten (siehe Tabelle 2), obwohl BEACOPPesc als Erstlinientherapie bei vorher unbehandelten Patienten gegeben wurde. Dies unterstreicht die gute hämatologische Verträglichkeit von Brentuximabvedotin in der Anwendung stark vorbehandelter Patienten, welche auch für das Wohlbefinden und die Leistungsfähigkeit der Patienten unter Therapie eine wichtige Rolle spielt.

Tabelle 2: Vergleich der hämatologischen Toxizitäten von BEACOPPesc und Brentuximabvedotin (Hodgkin-Lymphom)

Nebenwirkungen	Escalated BEACOPP (Bauer et al., 2011)			Brentuximabvedotin (SG035-0003) (Seattle Genetics Inc., 2011c)		
	Erstlinientherapie (FL-HL)			Stark vorbehandeltes Patientenkollektiv (r/r-HL)		
	N Patienten	N Ereignisse	%	N Patienten	N Ereignisse	%
Anämie	1369	396	28,9%	102	9	9%
Leukopenie/ Neutropenie	1369	1148	83,9%	102	22	22%
Thrombozytopenie	1369	525	38,5%	102	8	8%

FL-HL = Frontline Hodgkin Lymphom; r/r-HL = rezidiertes oder refraktäres Hodgkin Lymphom

Klinische Studien zu der in Deutschland empfohlenen Erstlinientherapie des Non-Hodgkin Lymphoms und sALCL (CHOP/CHOEP) bestätigen die beim Hodgkin-Lymphom gemachten Beobachtungen. Bei zwei Studien in 1399 Patienten (7866 Zyklen) mit aggressivem Non-Hodgkin Lymphom und CHOP/CHOEP Therapie traten

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

folgende Inzidenzen von hämatologischen Nebenwirkungen auf ([Ziepert et al., 2008](#)):

Tabelle 3 Vergleich der hämatologischen Toxizitäten von CHOP/CHOEP Therapie und Brentuximabvedotin (sALCL)

Nebenwirkungen	Grad	NHL-B1 (Ziepert et al., 2008)	NHL-B2 (Ziepert et al., 2008)	Brentuximabvedotin (SG035-0004) (Seattle Genetics Inc., 2011a)
Anämie	3	1%	4%	7%
	4	0%	1%	0%
Leukopenie /Neutropenie	3	34%	28%	12%
	4	19%	43%	9%
Thrombozytopenie	3	3%	9%	9%
	4	1%	4%	5%

NHL: Non-Hodgkin Lymphom

Auch hier muss darauf hingewiesen werden, dass die CHOP/CHOEP Daten eine Erstlinientherapie in einem vorher unbehandelten Kollektiv betreffen, während sich die Daten zu Brentuximabvedotin auf stark vorbehandelte r/r sALCL Patienten beziehen. Die periphere Neuropathie ist die häufigste unerwünschte Nebenwirkung nach Gabe von Brentuximabvedotin ([Takeda Pharma, 2012](#)). Das intrazellulär vom Antikörper-Wirkstoff-Konjugat abgespaltene Zytostatikum Monomethyl-Auristatin E (MMAE) beeinflusst die während der Zellmitose ausgebildeten Mikrotubuli (Spin-

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

delzellapparat) und wirkt damit auf den Zellzyklus der Tumorzellen. Obwohl der genaue Mechanismus noch nicht vollständig geklärt ist, wird auch bei anderen Mikrotubuli-beeinflussenden Zytostatika, unter anderem bei Vinca-Alkaloiden, Epothilonen und Taxanen, von peripherer Neuropathie als eine der charakteristischen Nebenwirkungen berichtet ([Windebank und Grisold, 2008](#); [Stubblefield et al., 2009](#); [Carlson und Ocean, 2011](#)).

Im Vergleich zu solchen Vinca-Alkaloiden, welche auch routinemäßig in der Behandlung von Hodgkin- oder Non-Hodgkin Lymphomen eingesetzt werden, zeigt sich unter Brentuximabvedotin ein milder Verlauf der peripheren Neuropathie, außerdem tritt sie in verringertem Ausmaß auf (Tabelle 4).

Tabelle 4: Auftreten von peripheren Neuropathien unter der Behandlung mit Vinca-Alkaloiden im Vergleich mit Brentuximabvedotin

Peri- phere Neuro- pathie	Vino- relbin (Devizzi et al., 1994)	Vincris- tin (lipo- somal) (Sarris et al., 2000)	Vincristin (Verstappen et al., 2005)	Vin- cristin (Postma et al., 1993)	Brentu- ximab- vedotin (SG035 -0003) ^a	Brentu- ximab- vedotin (SG035 -0004) ^b
Popula- tion	r/r-HL	r/r-NHL	FL-HL/NHL	FL-HL	r/r-HL	r/r-NHL
Grad	% (N Ereignisse / N Patienten)					
Grad 1	48% (11/23)	N.B.	<u>Niedrig- Dosis:</u> Parästhesie 34% (16/47)	67% (27/40)	25% (25/102)	22% (13/58)
Grad 2	13% (3/23)	N.B.			20% (20/102)	16% (9/58)

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

Grad 3	0%	31% (11/35)	Anästhesie 43% (20/47)		11% (11/102)	17% (10/58)
Grad 4	0%	0	Hoch-Dosis: Parästhesie 60% (40/67)		0%	0%
Grad 5	0%	0	Anästhesie 70% (47/67)		0%	0%

^a Bei Studienbeginn hatten aufgrund der Vortherapien bereits 23% der Patienten (23/102) eine präexistierende periphere Polyneuropathie.

^b Bei Studienbeginn hatten aufgrund der Vortherapien bereits 28% der Patienten (16/58) eine präexistierende periphere Polyneuropathie.

r/r-HL = rezidiertes oder refraktäres Hodgkin Lymphom; r/r-NHL = rezidiertes oder refraktäres Non-Hodgkin Lymphom; FL-HL = frontline Hodgkin Lymphom ; FL-NHL = frontline Non-Hodgkin Lymphom; N.B. = nicht berichtet

Sowohl der Zeitpunkt des Auftretens als auch der Schweregrad der Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathien werden durch die kumulative Dosis aller gegen die Mikrotubulstruktur-gerichteten Therapien beeinflusst ([Lee und Swain, 2006](#)). Auch bei Brentuximabvedotin sind die während der Therapie aufgetretenen peripheren Neuropathien Ergebnis einer kumulativen Exposition ([Takeda Pharma, 2012](#)). Bei der Population der Zulassungsstudie SG035-0003 (r/r HL) handelt es sich um extrem stark vorbehandelte Patienten. Im Median hatten diese Patienten bereits 5 Chemotherapien (zwischen 2 und 15) erhalten, inklusive der Hochdosis-Chemotherapie als Teil einer autologen Stammzelltransplantation (siehe Abbildung 3). In der Zulassungsstudie SG035-0004 (r/r-sALCL) waren es im Median bereits 2 Chemotherapien (zwischen 1 und 6).

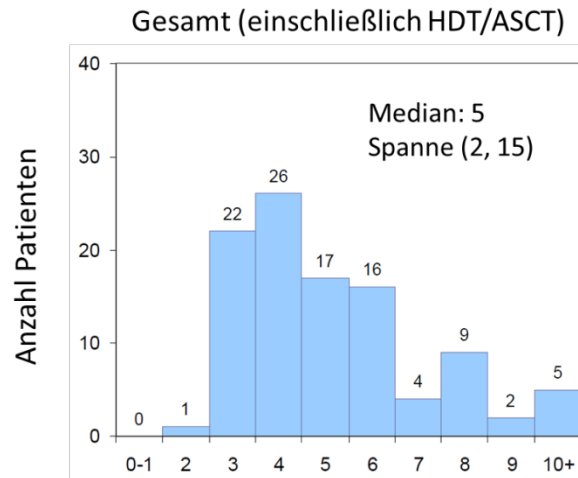


Abbildung 3: Vortherapien (inklusive Hochdosis-Chemotherapie als Teil einer autologen Stammzelltransplantation) der Patienten aus Studie SG035-0003.

In der Studie SG035-0003 (r/r-HL) waren bereits alle Patienten vor Studieneinschluss mit Vinca-Alkaloiden behandelt worden. Dabei waren 94% der Patienten mit Vinblastin, 31% mit Vincristin und 33% mit Vinorelbin vorbehandelt. Diese starke Vorbehandlung mit Mikrotubuli-beeinflussenden Zytostatika hatte, nach Einschätzung der Takeda Pharma, einen synergistischen Effekt auf die Inzidenz und den Schweregrad der mit Brentuximabvedotin-assoziierten peripheren Neuropathien. Eine präexistierende periphere Neuropathie vor Gabe von Brentuximabvedotin hatten 23% der Patienten (23/102) in der Studie SG035-0003 (r/r-HL) und 28% (16/58) in der Studie SG035-0004 (r/r-sALCL) ([Takeda Global Research and Development Centre \(Europe\) Ltd., 2011a](#)). Weiterhin ist bekannt,

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

dass eine paraplasmatische nicht-Chemotherapie-bedingte Neuropathie bei Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen auch durch die Grunderkrankung selbst hervorgerufen wird ([Viala et al., 2008](#)).

Trotzdem waren die während Brentuximabvedotin auftretenden peripheren Neuropathien in beiden Zulassungsstudien durch Dosisreduktion und Dosisreduzierung gut handhabbar. Darüber hinaus waren sie [in der Mehrheit der Fälle reversibel](#).

Im Gegensatz zu den Daten mit Brentuximabvedotin zeigen andere, Mikrotubuli-beeinflussende Therapien eine deutlich höhere Toxizität. Da die Vinca-Alkaloide in den 80er und frühen 90er Jahren zugelassen wurden, halten die damals veröffentlichten Daten nicht mehr den heutigen Standards zur Beobachtung von unerwünschten Ereignissen stand und sind deshalb schwierig mit Daten aus den Zulassungsstudien von Brentuximabvedotin vergleichbar. Deshalb bietet sich als bester Vergleich für eine Therapie mit ähnlichem Wirkmechanismus liposomales Vincristin an, welches von der FDA im Jahre 2012 zugelassen wurde. Die Zulassungsstudien von liposomalem Vincristin sind nach modernen Standards berichtet worden und stellen deshalb den besten Vergleich mit Brentuximabvedotin dar. In der dem FDA Advisory Committee vorgelegten Zusammenfassung zu liposomalen Vincristin ([Talon Therapeutics, 2012](#)) wird berichtet, dass nur 53% der Patienten die von den Studien beabsichtigte Dosis von 2,25 mg/m² auch tatsächlich erhielten, wobei 39,8% aller Patienten in dieser Standard-Dosisstufe die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen hatten. Weiterhin mussten bei 28,7% der Patienten Dosen ganz ausgelassen werden, bei 21,7% der Patienten wurde eine Dosisreduktion und bei weiteren 4,8% der Patienten eine Dosisverzögerung vorgenommen. Eine Grad 3 (oder schlechter) periphere Neuropathie trat

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

bei 22,8% der Patienten auf, die liposomales Vincristin in allen Dosisstufen erhalten hatten. In einer anderen veröffentlichten Studie mit liposomalem Vincristin war eine schwerwiegende periphere Neuropathie in 14% (5/35) der Patienten der Grund für den Therapieabbruch, wobei dieser bereits nach den Zyklen 2, 3, 4, 6 und 8, also in der Mehrzahl der Fälle frühzeitig in der Therapie, erfolgte ([Sarris et al., 2000](#)).

In der Zulassungsstudie SG035-0003 (r/r-HL) führte eine periphere Neuropathie bei nur insgesamt 9% (9/102) der Patienten zu einem Therapieabbruch (n=6: sensorische PN, n=3: motorische PN). Eine Dosisminderung wegen peripherer Neuropathie erfolgte in der Studie SG035-0003 (r/r-HL) bei 10 Patienten (10%), aber frühestens mit dem 7. Behandlungszyklus.

Tabelle 5 Therapieabbruch wegen peripherer Neuropathie, Vergleich der Daten von Brentuximabvedotin mit liposomalem Vincristin

	Liposomales Vincristin		Brentuximabvedotin	
	(Talon Therapeutics, 2012)	(Sarris et al., 2000)	SG035-0003	SG035-0004
jede Patienten mit >Grad 3 PN	29% (29/101)	31% (11/35)	10% (10/102)	14% (8/58)

PN: Periphere Neuropathie

Die traditionelle zytotoxische Chemotherapie ruft aufgrund ihrer unspezifischen Verteilung im Körper verschiedenste und häufige unerwünschte Arzneimittelwirkungen hervor. Die Besonderheit einer gezielten Brentuximabvedotin-Therapie mit selektiver Aufnahme des Arzneimittels nur in CD30-positive Zellen ist in der Redu-

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

<p>zierung der Nebenwirkungen im Vergleich zu anderen Therapeutika mit ähnlichem Wirkmechanismus (Beeinflussung der Mikrotubuli), aber unspezifischer Verteilung im Körper zu sehen.</p>	
<p><u>Studien-Design und Endpunkte 1</u>: Begründung der Einarmigkeit der Zulassungsstudien</p> <p>Bewertung G-BA: <i>Eine wichtige Limitation [...] ist die fehlende Kontrollgruppe. Entsprechend den Standards der evidenzbasierten Medizin ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial für die Interventionseffekte, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung [...] zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist.</i></p> <p>Die Phase II Studie SG035-0003 wurde unter einer speziellen Protokollbewertung (Special Protocol Assessment, SPA) der Food and Drug Administration (FDA) durchgeführt.</p> <p>Mit einer SPA wird ein vorgeschlagenes Studienprotokoll eines Sponsors durch die FDA vor Studienstart evaluiert. In seinem Antrag auf eine SPA stellt der Sponsor spezifische Fragen zum Protokoll, Protokolldesign (inklusive vorgeschlagene Studiengröße), Studienaufbau, zu den Studienzielen und zur Datenanalyse. Die Rolle der Studie im generellen Entwicklungsplan sollte dabei klar dargestellt sein. Dafür stellt der Sponsor unter anderem Informationen zu geplanten Endpunkten, zur geplanten Kontrolle oder zu erwartenden regulatorischen Ergebnissen zur Verfügung (Food and Drug Administration, 2002). Durch die SPA dokumentiert die FDA, dass Studiendesign, Endpunkte und geplante Analyse für die Vorlage eines Zulassungsantrages angemessen sind, und dass bei einem Erfolg der Studie mit dem abgestimmten Studiendesign eine Zulassung erfolgen kann.</p> <p>Beratungen zur Zulassung von Brentuximabvedotin in Europa zur Behandlung des rezidierten refraktären Hodgkin-Lymphoms und</p>	<p>Bei Orphan Drugs erfolgt bis zum Erreichen eines Umsatzes des jeweiligen Arzneimittels mit der GKV in Höhe von 50 Millionen Euro innerhalb 12 Kalendermonate zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet. Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin werden die Studien SG035-0003 sowie SG035-0004 zugrunde gelegt. Bei diesen Studien handelt es sich um einarmige, multizentrische offene Phase-II-Studien ohne Kontrollgruppe. Des Weiteren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer selektierte Daten einzelner ASCT-naiver Patienten aus Phase-I-Studien sowie aus Named Patient Programs (NPP-) Fallserien zusammengefasst. Bei der Quantifizierung des Zusatznutzens wurden nur die zulassungskonform behandelten Patienten berücksichtigt. Das Fehlen einer Kontrollgruppe (Therapie ohne den experimentellen Wirkstoff) führt zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial. Nach allgemeinen Maßstäben der evidenzbasierten Medizin wird grundsätzlich eine Kontrollgruppe in Studien gefordert. Dies mag in der vorliegenden Konstellation dahingestellt sein, da der G-BA aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe keine Herabstufung vorgenommen hat. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgte auf der Grundlage der beobachteten Effekte in den vorliegenden Studien bzw. Fallserien.</p>

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

zum Design der pivotalen Phase II Studie wurden bei verschiedenen Europäischen Behörden in Anspruch genommen, darunter 2008 vom Paul Ehrlich Institut (PEI) sowie 2009 von der Arbeitsgruppe für wissenschaftliche Beratung (Scientific Advice Working Party, SAWP) des CHMP. Vor Einreichung fanden Beratungen mit den Rapporteurs, dem Medicines Evaluation Board (MEB) der Niederlande sowie dem PEI (März 2011) statt. Die Behörden hatten zum Thema „Vergleichskontrolle“ für die pivotalen Phase II Studie angemerkt, dass keine adäquate Vergleichstherapie existiert ([Takeda Global Research and Development Centre \(Europe\) Ltd., 2011b](#)).

In der Zulassungsstudie SG035-0003 hatten Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom nach autologer Stammzelltransplantation im Median 5 (Spanne 2-15) fehlgeschlagene Kombinationschemotherapien (teilweise inklusive Radiotherapie) erhalten bevor sie mit Brentuximabvedotin behandelt wurden. Für diese sehr stark vorbehandelten, behandlungsresistenten Patienten gibt es kein von der FDA, European Medicines Agency (EMA) oder von Health Canada zugelassenes Medikament. Neue Medikamente für die Behandlung des Hodgkin Lymphoms wurden seit dem Jahr 1977 nicht mehr zugelassen ([Food and Drug Administration, 2011](#)).

Weiterhin war bereits in der Phase 1-Studie nach Gabe von Brentuximabvedotin (SG035-0002) eine objektive Ansprechrate von 59% (24/41) gefunden worden (Dosierung: 0,4-1,4 mg/kg) ([Seattle Genetics Inc., 2010](#)). Damit war bereits in der Phase 1 ein Ausmaß an Therapieansprechen erreicht worden, welches einen Vergleichsarm „best supportive care“ als ethisch nicht mehr vertretbar erschienen ließ.

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

Aus diesen Gründen hatten die Zulassungsbehörden(speziell die FDA unter einer SPA) dem Design einer einarmigen, nicht-kontrollierten Zulassungsstudie zugestimmt.

Die Positive Opinion des CHMP für eine Zulassung unter Auflagen für Brentuximabvedotin wurde am 19. Juli 2012 mit folgender Begründung erteilt:

„Bei dem günstigen Nutzen-Risiko-Profil ist die Option, eine komplette Remission zu erreichen oder eine (weitere) Option für eine eventuell heilende Stammzelltransplantation zu erreichen, das wesentliche Ergebnis für die vorgeschlagenen HL- und sALCL-Patientenpopulationen, die momentan ohne gute Therapiemöglichkeiten außer Palliativbehandlung sind.“

([European Medicines Agency & Committee for Medicinal Products for Human Use, 2012](#)).

Nachdem Takeda die Zulassungsstudien als einarmige Studie durchgeführt hatte, wurden verschiedene retrospektive Vergleiche der Studienergebnisse für HL und sALCL mit historischen Kontrollen für die entsprechenden Populationen durchgeführt, um einen besseren Vergleich der Studienergebnisse mit dem natürlichen Verlauf der Erkrankung zu erhalten. Gemäß den ICH E10 Prinzipien zur Verwendung externer Kontrollgruppen stammten diese Analysen aus in PubMed publizierten Meta-Analysen ([Takeda Global Research and Development Centre \(Europe\) Ltd., 2011b](#)).

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 innovativer statistischer Methodik insbesondere Stu-

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

<p>dien niedrigerer Evidenzstufen, wie z. B. Fallberichte in die Überlegungen und Bewertungen zur Zulassung eingeschlossen und akzeptiert, solange die Interessen der Patienten gewährleistet sind.</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen weiß um die Schwierigkeiten bei der Durchführung methodisch adäquater Studien in Bereichen mit geringen Fallzahlen, gibt jedoch zu bedenken, dass auch Patienten mit seltenen Erkrankungen ein Recht auf gesicherte Informationen über Nutzen und potenziellen Schaden diagnostischer oder therapeutischer Verfahren haben und spricht auch im Bereich von Orphan Drugs von der prospektiv vergleichenden Interventionsstudie als Design der Wahl zur Nutzenbewertung (Windeler und Lange, 2008). Allerdings kann in extrem kleinen Populationen die Durchführung einer vergleichenden Studie unangemessen sein. In einer derartigen Situation kann die Darstellung von Daten aus nicht-kontrollierten Studien sinnvoll sein, wenn sie in Bezug auf den erwarteten Verlauf ohne die zu bewertende Intervention bewertet werden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011).</p>	
<p><u>Studien-Design und Endpunkte 2</u>: Patientenrelevanz der Komplettremission gemäß Cheson-Kriterien</p> <p>Bewertung G-BA: <i>Eine formale Validierung der konsentierten Kriterien wurde in dieser Arbeit nicht vorgenommen. Für Patienten, bei denen vor Therapiebeginn keine messbaren Krankheitssymptome vorlagen – wie B-Symptomatik, tastbare Lymphknotenschwellungen, tastbare Vergrößerung von Leber und/oder Milz – beruht die Methodik zur Ermittlung des</i></p>	<p>Eine komplette Remission verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist patientenrelevant. Der Endpunkt "Komplette Remission" ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Für das Erreichen einer kompletten Remission war entsprechend der dargelegten Operationalisierung u.a. gefordert, dass alle krankheitsbedingten Symptome abgeklungen waren⁷. Daher ist dieser Endpunkt lediglich für Patienten, die</p>

⁷ Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25 (5): 579-86.

Anteils der CR in erster Linie auf der Auswertung bildgebender Verfahren (PET, CT) und ist daher als Surrogat aufzufassen. Es ist darauf hinzuweisen, dass das Ansprechen einer Therapie in diesem Falle nicht mit einer Änderung krankheitsbedingter Symptomatik einhergeht, die Patientenrelevanz in dieser Population ist somit fraglich. Als patientenrelevant ist der Endpunkt daher lediglich in der Subgruppe der Patienten mit eindeutig krankheitsbedingter Symptomatik vor Therapiebeginn anzusehen (35% der Population in Studie SG035-0003 mit B-Symptomatik zu Studienbeginn), weil für das Erreichen einer CR entsprechend der dargelegten Operationalisierung gefordert wurde, dass alle krankheitsbedingten Symptome abgeklungen waren.

Die Patientenrelevanz des Endpunktes Komplettremission (Complete Remission, CR) wird vom G-BA nur dann anerkannt, wenn der Patient neben der Evaluierung durch CT und PET auch ein Verschwinden von Symptomen (z.B. B-Symptomen) oder von anderen objektivierbaren Befunden (z.B. Knochenmarks-Infiltration nachgewiesen durch Biopsie) zeigt. Eine alleinige Einstufung in die Kategorie CR durch CT und PET wird vom G-BA als nicht patientenrelevant verworfen.

In den Studien mit Brentuximabvedotin fiel eine für dieses Patientenkollektiv beeindruckende Rate von Komplettremissionen auf. Da aber der größte Teil der Patienten weder B-Symptome noch eine Knochenmarks-Infiltration bei Studienbeginn zeigten, wäre es nach der vom G-BA vorgelegten Argumentation unmöglich, bei der großen Mehrzahl der in die Studien eingeschlossenen Patienten eine Patientenrelevanz nachzuweisen. In der Zulassungsstudie SG035-0003 (HL) hatten zu Studieneinschluss nur 35 der Patienten (34%) B-Symptome und bei 8 Patienten (8%) wurde eine Knochenmarks-Infiltration nachgewiesen. In der Zulassungsstudie SG035-0004 (sALCL) hatten zu Studieneinschluss nur 17 der Patienten (29%)

vor Studienbeginn eine eindeutig krankheitsbedingte Symptomatik wie B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust > 10 %), tastbare Lymphknotenschwellung, tastbare Vergrößerung von Leber und/oder Milz aufwiesen, patientenrelevant. Für Patienten, die zu Studienbeginn keine krankheitsbedingte Symptomatik aufwiesen, erfolgt die Beurteilung der Remission allein mittels bildgebender Verfahren. Da das Ansprechen einer Therapie somit nicht in jedem Fall mit einer Veränderung der krankheitsbedingten Symptomatik einhergeht, ist für die Population ohne zugrunde liegende Symptomatik die Aussagekraft dieses Endpunktes zum Zusatznutzen fraglich.

34 % der Patienten der Studie SG035-0003 erreichten eine komplette Remission (95 %-KI: 25,2; 44,4) sowie 59 % der Patienten der Studie SG035-0004 (95 %-KI: 45; 71). Zur Beurteilung des Ausmaßes dieser Effekte wurde vom pharmazeutischen Unternehmer jeweils ein historischer Vergleich durchgeführt. Diese historischen Vergleiche auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien/Fallserien weisen jedoch methodische Mängel auf. Zum einen beschränkt sich die Auswahl der Studien/Fallserien insbesondere auf Interventionen mit dem Wirkstoff Gemcitabin. Zum anderen ist das in den Studien/Fallserien betrachtete Patientenkollektiv sehr heterogen und somit nicht valide vergleichbar. Des Weiteren wurde nicht angegeben, mit welcher Identifikationsmethode diese Studien/Fallserien identifiziert wurden, so dass hier ebenfalls von einer nicht-systematischen Übersicht auszugehen ist. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass relevante und verfügbare Daten bei diesem historischen Vergleich unberücksichtigt geblieben und der Effekt hinsichtlich Remission krankheitsbedingter Symptome eventuell unterschätzt sind. Des Weiteren wiesen nur 6 % der Patienten aus den Kontrollgruppen systemische anaplastische großzellige Lymphome auf.

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

B-Symptome, wobei 7 Patienten (12%) eine Knochenmarks-Infiltration aufwiesen.

Die Patientenrelevanz der kompletten Remission zeigt sich nach Ansicht von Takeda Pharma jedoch nicht nur durch den gleichzeitigen Rückgang der B-Symptome. Bei der Langzeit-Nachbeobachtung der Patienten wurde deutlich, dass Patienten mit CR nach Cheson-Kriterien eine längere Dauer der Remission und ein längeres Gesamtüberleben zeigten als Patienten, die einen solchen kompletten Remissionsstatus nicht erreicht hatten. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 29,5 Monaten in der Studie SG035-0003 beträgt die geschätzte 24-Monats-Überlebensrate der CR-Patienten 91%, während diese für PR 61%, für stabile Erkrankung 38% und für progressive Erkrankung nur 33% beträgt ([Chen et al., 2012a](#)).

Die Argumentation des G-BA zur Patientenrelevanz der CR ist deshalb aus Sicht von Takeda Pharma nicht nachvollziehbar und wird von den klinischen Meinungsbildnern in der Onkologie und der veröffentlichten medizinisch-wissenschaftlichen Literatur ebenfalls nicht getragen. Das Anstreben einer Komplettremission ist bei onkologischen Erkrankungen von essentieller Bedeutung. Obwohl viele Krebspatienten bei Diagnose ihrer Erkrankung noch keine Symptome zeigen, ist das Erreichen einer Komplettremission dennoch erstes Ziel jeder Therapie, auch um die Möglichkeit einer ASCT in Aussicht zu stellen.

Die Positive Opinion des CHMP für ein Zulassung unter Auflagen für Brentuximabvedotin wurde am 19. Juli 2012 mit folgender Begründung erteilt: „Bei dem günstigen Nutzen-Risiko-Profil ist die Option, eine komplette Remission zu erreichen oder eine (weitere) Option für eine eventuell heilende Stammzelltransplantation zu er-

Insgesamt kann somit auf der Grundlage des Endpunktes CR keine Aussage zur Quantifizierung des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

reichen, das wesentliche Ergebnis für die vorgeschlagenen HL- und sALCL-Patientenpopulationen, die momentan ohne gute Therapiemöglichkeiten außer Palliativbehandlung sind“ ([European Medicines Agency & Committee for Medicinal Products for Human Use, 2012](#)).

Die Cheson-Kriterien sind internationaler Konsensus und werden breit bei klinischen Studien von Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen angewandt. Die Cheson-Kriterien besagen, dass bei PET-aiden Lymphomen (zu welchen das Hodgkin-Lymphom zählt) eine Komplettremission bei Patienten in mindestens partieller Remission (PR) und negativen PET (auch bei verbliebenem Resttumor) und das gleichzeitige Fehlen anderer klinischer Krankheits-symptome (z.B. B-Symptome, Knochenmarks-Infiltration und Hepato-/Splenomegalie) nachgewiesen ist ([Cheson et al., 2007](#)). Insbesondere weisen die Cheson-Kriterien ausdrücklich darauf hin, dass die genannten klinischen Symptome nur dann Anwendung finden, wenn diese vor der Behandlung nachweisbar waren. Dies wurde in den vorgestellten Zulassungsstudien von Brentuximabvedotin in dieser Weise berücksichtigt. Eine CR wurde dort nur dann in den vorgestellten Zulassungsstudien bescheinigt, wenn bei den Patienten keine Anreicherung in PET mehr feststellbar war. Falls B-Symptome oder Knochenmarks-Infiltrationen vor der Behandlung aufgetreten waren, musste ein vollständiger Rückgang der B-Symptome zu verzeichnen und eine weitere Knochenmarksbiopsie nach Therapie negativ sein.

Die allgemeine Kritik an der PET als bildgebende Methode gegenüber anderen klinischen Methoden kann aufgrund der veröffentlichten Daten beim Hodgkin Lymphom keineswegs nachvollzogen werden. In einer Meta-Analyse wurden anhand robuster Kriterien

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

6 Studien mit insgesamt 687 Patienten identifiziert, in welchen FDG-PET mit (verblindeter) Knochenmarksbiopsie bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom verglichen wurden ([Cheng und Alavi, 2012](#)). Zur Diagnose einer Knochenmarks-Infiltration zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines HL wurde dabei bei der FDG-PET eine Sensitivität von 94,5% und bei der Knochenmarksbiopsie von 39,4% gefunden, wobei die Spezifität identisch war (jeweils 99,5% und 100%). Eine ganze Reihe klinischer Studien konnte den hohen prädiktiven Wert der FDG-PET beim Hodgkin-Lymphom (2-Jahres-PFS, PPV 90-92%, NPV 97%, ([Gallamini et al., 2006](#))) zeigen. Auch eine statistisch signifikante Korrelation zwischen FDG-PET und OS konnte bei der Untersuchung von Hodgkin-Patienten vor Stammzelltransplantation nachgewiesen werden ([Spaepen et al., 2003](#)). In einer multizentrischen Studie der GHSG ([Kobe et al., 2008](#)) konnte an 817 Hodgkin-Patienten (davon 355 mit FDG-PET) ein NPV von 94% gezeigt werden, weshalb bei PET-negativen Patienten auf eine weitere Bestrahlung verzichtet werden kann.

Die HD-15 Studie der GHSG bei insgesamt 2182 Hodgkin-Patienten (davon 722 mit einem qualifizierten PET) zeigte eindrücklich, dass ein negativer PET-Befund nach Therapie eine höhere Voraussagekraft für die Patientenprognose hat als das Vorhandensein eines Resttumors ([Engert et al., 2012](#)).

Studien-Design und Endpunkte 3: Bedeutung von PFS-Daten für die Beurteilung des Therapieansprechens nach Brentuximabvedotin

Bewertung G-BA: Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten verschiedener Endpunktkategorien (Mortalität und Morbidität) zusammensetzt. Der Endpunkt wird in der vorliegenden Bewertung in der Endpunktkategorie Morbidität bewertet, ist jedoch aufgrund seiner Zusammensetzung verschiedener Endpunktkategorien mit unterschiedlicher Relevanz und Schwere in seiner Patientenrelevanz fraglich und für eine Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht geeignet.

Obwohl das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) üblicherweise in der Onkologie einen Goldstandard zur Beurteilung von Therapieeffekten darstellt, muss man in bestimmten Situationen auch andere Studien-Endpunkte in Erwägung ziehen ([Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2010](#)), die zusätzliche Informationen liefern. Das OS setzt sich aus der Zeitspanne vom Start der Prüfstherapie bis zur Krankheitsprogression (PFS) und dem Zeitraum von der Krankheitsprogression bis zum Tod des Patienten (Post Progression Survival, PPS) zusammen. Das OS wird daher maßgeblich durch die Überlebenszeit und den Verlauf der Erkrankung nach Krankheitsprogression beeinflusst: Je länger das PPS und je indolenter der Krankheitsverlauf nach Progression sind, und je besser die therapeutischen Optionen nach Progression sind, desto mehr wird das OS durch den langen Krankheitsverlauf nach Progression und nicht mehr durch den möglichen Effekt der zu untersuchenden Therapie bestimmt. Deshalb ist auch für die Europäische Zulassungsbehörde in bestimmten Situationen (z.B. bei einer malignen Erkrankung mit langem Krankheitsverlauf, wie es beim Hodgkin Lymphom der Fall ist) ein PFS-basierter Endpunkt eine valide Alternative zu OS, um einen Therapieeffekt beur-

Das mediane progressionsfreie Überleben, geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methodik, betrug 25,1 Wochen (Studie SG035-0003; 95 %-KI: 21,9; 39,1), bzw. 14,3 Monate (Studie SG035-0004; 95 %-KI: 6,9; --). Es handelt sich beim Progressionsfreien Überleben um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Morbiditätskomponenten (z. B. Krankheitsprogression) stellen Surrogatendpunkte dar oder sind aufgrund ihrer Operationalisierung oder unvollständiger Ergebnisdarstellung der Einzelkomponenten nicht abschließend hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens beurteilbar.

Für das PFS wurde darüber hinaus ein intraindividuelle Vergleich durchgeführt, in dem für jeden Patienten die progressionsfreie Überlebenszeit unter Brentuximabvedotin ins Verhältnis zur Dauer des PFS unter der vorangegangenen Therapie gesetzt wurde. Da jedoch die Erhebung des PFS im Rahmen der Vortherapien unklar ist sowie nicht alle Patienten (Vor Beginn der Studie SG035-0004) die best verfügbare Behandlung erhielten, ist eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich des intraindividuellen PFS nicht möglich.

Insgesamt kann somit auf der Grundlage des Endpunktes PFS keine Aussage zur Quantifizierung des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

teilen und eine Zulassung alleinig mit PFS erreichen zu können ([European Medicines Agency, 2011](#)). Veröffentlichte Modellrechnungen zeigen, dass bei Überschreitung des PPS um 12 Monate die Wahrscheinlichkeit, einen PFS-Vorteil von 3 Monaten in einen Gesamtüberlebensvorteil zu übersetzen, auf unter 30% sinkt ([Broglia und Berry, 2009](#)). Auch beim Hodgkin-Lymphom beträgt das PPS häufig mehr als ein Jahr ([Arai et al., im Druck](#)), was eine Betrachtung des PFS bei der Therapie dieser Erkrankung zusätzlich zum OS sinnvoll erscheinen lässt.

Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der Europäischen Zulassungsbehörde hat OS nur dann als alleinigen Endpunkt zur Zulassung empfohlen, wenn große Unterschiede im Toxizitätsprofil zu Gunsten der Kontrollsubstanz vorliegen, keine Folgetherapien vorhanden sind oder die Zeitspanne zwischen Progression und Tod erwartungsgemäß kurz ist ([European Medicines Agency, 2011](#)).

Neben methodologischen Aspekten ist das PFS auch aus dem Blickwinkel der Betroffenen als patientenrelevant einzustufen. Die stärkste psychologische Belastung für die Patienten ist die Furcht vor der Krankheitsprogression, weshalb eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit einen wesentlichen Zugewinn an Lebensqualität darstellt ([Herschbach et al., 2004](#); [Kümmel, 2011](#))

Aus den oben genannten Gründen ist das PFS zusätzlich zu anderen Endpunkten als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen und Daten zum PFS sollten für die Zusatznutzenbewertung herangezogen werden.

Bei beiden Zulassungsstudien wurde das PFS nach Brentuximabvedotin intraindividuell zum PFS mit der letzten, vorangegangenen

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

<p>Therapie verglichen. Das mediane PFS von Patienten mit r/r HL nach ASCT betrug unter Brentuximabvedotin 25,1 Wochen (Seattle Genetics Inc., 2011c). Der intradividuelle Vergleich des PFS, in dem für jeden einzelnen Patienten das PFS unter Brentuximabvedotin in Relation zum PFS unter der vorangegangenen Therapie gesetzt wurde, zeigt, dass das PFS bei dem Großteil der Patienten unter Brentuximabvedotin das PFS der Patienten unter der vorangegangenen Therapie erheblich überschreitet (Hazard Ratio [HR] =0,4; p<0,001 für die Subpopulation der Patienten in Studie SG035-003, die nach ASCT und vor Brentuximabvedotin noch eine weitere systemische Therapie erhalten hatten). In einem intraindividuellen Vergleich des PFS unter Brentuximabvedotin bei r/r-sALCL Patienten gegenüber dem PFS unter der letzten Therapie zeigte sich ein erheblicher Vorteil für Brentuximabvedotin anhand eines PFS von 14,5 Monaten gegenüber 5,9 Monaten unter der letzten der bisherigen Behandlungen (vorwiegend Kombinationstherapie) (HR 0,44, p <0,001) (Seattle Genetics Inc., 2011a). Die intraindividuelle Vergleiche der PFS bei beiden Indikationen zeigten, dass das PFS unter Brentuximabvedotin unabhängig vom Erfolg der vorangegangenen Therapien ist. Hierin sieht Takeda Pharma, ebenso wie das CHMP, einen bedeutenden therapeutischen Nutzen mit hoher Relevanz für die klinische Praxis für alle mehrfach rezidierten oder refraktären Patienten, die umfangreich und stark vorbehandelt sind.</p>	
<p><u>Studien-Design und Endpunkte 4:</u> Korrelation der Dauer der Behandlung (Anzahl der Zyklen) mit dem Therapieerfolg</p> <p>Bewertung G-BA: SG035-0004: <i>Laut Studienprotokoll sollten die Patienten 16 Zyklen der Studienmedikation erhalten. Allerdings hat nur ein kleinerer Teil der Patienten tatsächlich die kompletten 16 Zyklen erhalten (10 von 58; 17%). Die mediane Anzahl an Behandlungszyklen lag bei 7,</i></p>	<p>Bei der Quantifizierung des Zusatznutzens wurden zulassungskonform behandelte Patienten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation sollten Patienten, bei denen eine Stabilisierung oder Besserung der Erkrankung erreicht wird, mindestens 8 Zyklen und bis zu 16 Zyklen erhalten.</p>

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

eine CR wurde erreicht nach 2-4 Behandlungszyklen. Es ist daher unklar, wie viele Behandlungszyklen mit der Studienmedikation notwendig sind.

Bei Therapie mit Brentuximabvedotin besteht ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der Zyklen, die ein Patient erhalten hat, und dem erreichten Therapieerfolg des Patienten. Patienten, die eine höhere Anzahl an Behandlungszyklen erhalten, profitieren von einer größeren Tumorreduktion sowie der höheren Wahrscheinlichkeit einer CR. Dies wird im Folgenden für Studie SG035-0003 in Patienten mit r/r-HL dargestellt.

Für Studie SG035-0003 ([Seattle Genetics Inc., 2011b](#)) mit 102 Patienten zeigt Abbildung 4 die Verteilung der Anzahl der erreichten Zyklen.

Eine komplette Remission verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist patientenrelevant. Der Endpunkt "Komplette Remission" ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Für das Erreichen einer kompletten Remission war entsprechend der dargelegten Operationalisierung u.a. gefordert, dass alle krankheitsbedingten Symptome abgeklungen waren⁸. Daher ist dieser Endpunkt lediglich für Patienten, die vor Studienbeginn eine eindeutig krankheitsbedingte Symptomatik wie B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust > 10 %), tastbare Lymphknotenschwellung, tastbare Vergrößerung von Leber und/oder Milz aufwiesen, patientenrelevant. Für Patienten, die zu Studienbeginn keine krankheitsbedingte Symptomatik aufwiesen, erfolgt die Beurteilung der Remission allein mittels bildgebender Verfahren. Da das Ansprechen einer Therapie somit nicht in jedem Fall mit einer Veränderung der krankheitsbedingten Symptomatik einhergeht, ist für die Population ohne zugrunde liegende Symptomatik die Aussagekraft dieses Endpunktes zum Zusatznutzen fraglich. 35 Patienten der Studie SG035-0003 erreichten eine komplette Remission (34 %; 95 %-KI:

⁸ Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25 (5): 579-86.

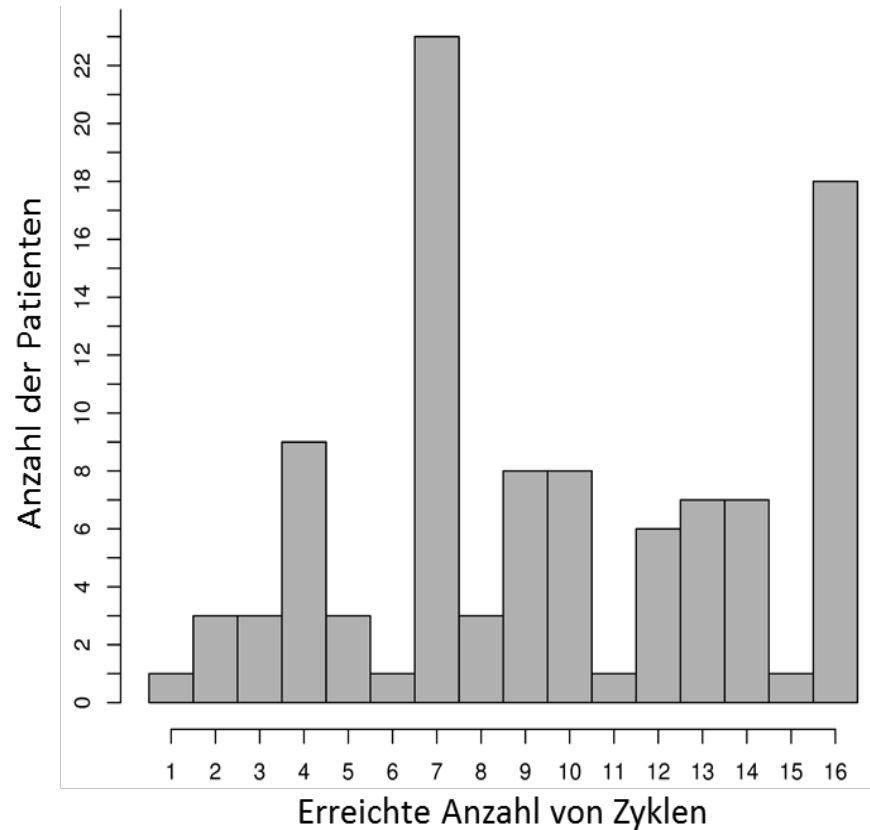


Abbildung 4: Häufigkeit der erreichten Zyklenzahl in der Studie SG035-0003

Es zeigt sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der erhaltenen Zyklen mit Brentuximabveterin und der damit erreichten Reduktion der Tumorgröße. Eine zunehmende Anzahl von Zyklen geht bis zum 16. Zyklus kontinuierlich mit einer

25,2; 44,4). Zur Beurteilung des Ausmaßes dieses Effektes wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein historischer Vergleich durchgeführt. Dieser historische Vergleich auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien/Fallserien weist jedoch methodische Mängel auf. Zum einen beschränkt sich die Auswahl der Studien/Fallserien auf Interventionen mit dem Wirkstoff Gemcitabin. Zum anderen ist das in den Studien/Fallserien betrachtete Patientenkollektiv sehr heterogen und somit nicht valide vergleichbar. Des Weiteren wurde nicht angegeben, mit welcher Identifikationsmethode diese Studien/Fallserien identifiziert wurden, so dass hier ebenfalls von einer nicht-systematischen Übersicht auszugehen ist. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass relevante und verfügbare Daten bei diesem historischen Vergleich unberücksichtigt geblieben und der Effekt hinsichtlich Remission krankheitsbedingter Symptome eventuell unterschätzt sind.

Insgesamt kann somit auf der Grundlage des Endpunktes CR keine Aussage zur Quantifizierung des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.

Die "Objektive Ansprechrage" (ORR) war der primäre Endpunkt der Studie SG035-0003. Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus der Summe der beiden Endpunktkategorien Anteil der Patienten mit partieller Remission sowie Anteil der Patienten mit kompletter Remission zusammensetzt.

Der Endpunkt wurde für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da keine patientenrelevante Operationalisierung eingesetzt wurde und die Erhebung dieses Endpunktes ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erfolgte.

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

Verringerung der Tumorgröße einher (Abbildung 5). Gemäß dem gerechneten Modell (welches eine gute Anpassung aufweist, $r^2=0,64$) ist nach 8 Zyklen mit einer Reduktion der Tumorgröße um 70% zurechnen. Eine Reduktion um fast 90% wird nach 16 Zyklen erreicht. Insgesamt kann eine möglichst lange Therapie für den Patienten von Vorteil sein, da sie mit einer größeren Tumorreduktion und damit höherer Remissionstiefe einhergeht.

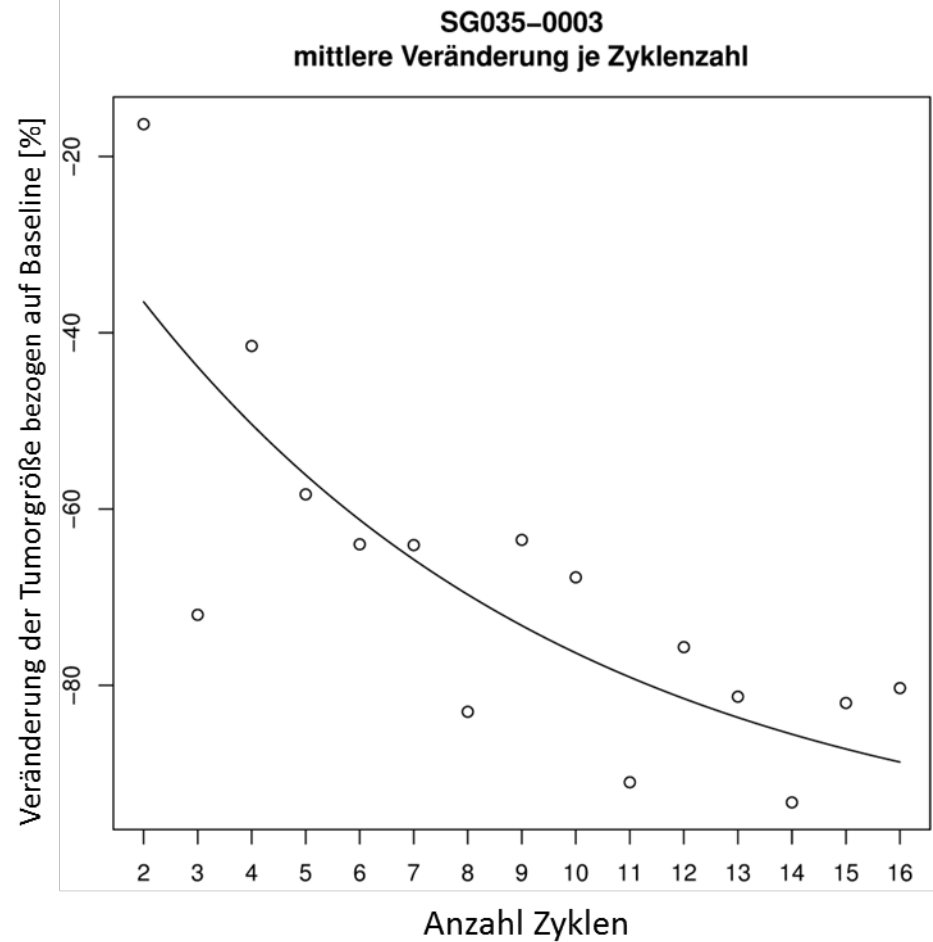


Abbildung 5: Zusammenhang von Zyklenzahl und Reduktion der Tumorgröße

Die Zeit bis zum Erreichen des besten Ansprechens ist in Abbil-

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

Abbildung 6 dargestellt. Dabei fällt auf, dass eine CR häufiger erreicht werden kann, wenn der Patient länger therapiert wird. Fünf Patienten erreichten ihr bestes Ansprechen erst nach mehr als 8 Zyklen, wobei alle 5 dieser „Spät-Responder“ eine CR erreichen konnten.

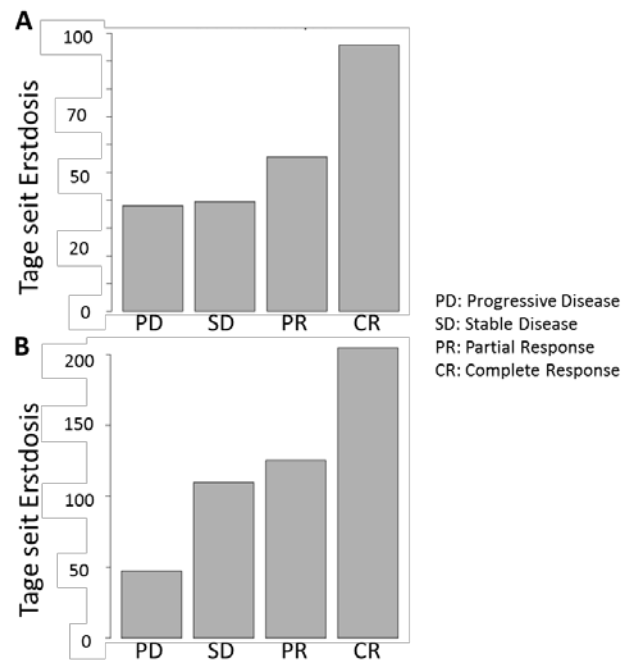


Abbildung 6: Mittlere Zeit bis „best tumor shrinkage“ (A) und „best response“ (B)

In Abbildung 7 sind die mittleren Zeitdauern bezogen auf die Zyklenzahl dargestellt. Diese Darstellungen zeigen, dass eine möglichst lange Therapie mit Brentuximabvedotin zu einer höheren Remissionstiefe und größeren Reduktion der Tumorgröße führt.

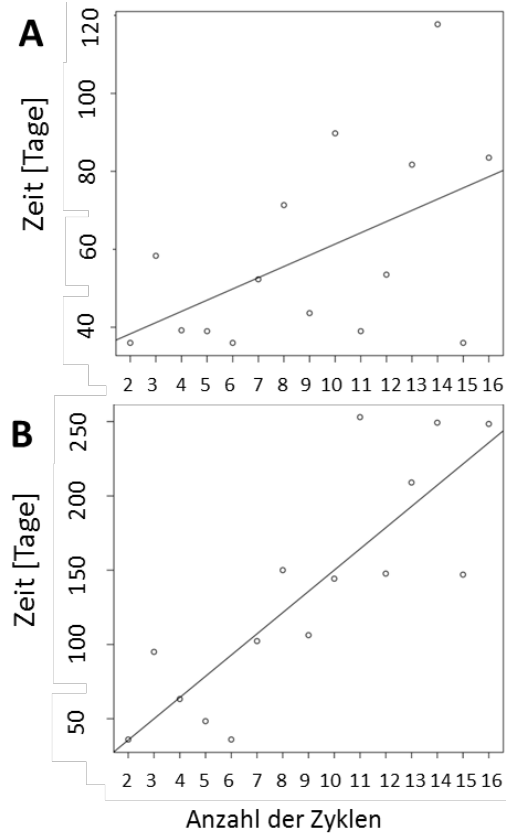


Abbildung 7 Zusammenhang zwischen Anzahl der Zyklen und Zeit bis zum

<p>besten Ansprechen (A) / bester Tumorschrumpfung (B)</p> <p>Nach Ansicht von Takeda Pharma zeigen diese Daten ausdrücklich, dass eine Therapie mit Brentuximabvedotin bis maximal 16 Zyklen bessere Therapieerfolge erzielen kann. Wenn auftretende Nebenwirkungen durch Dosisreduktion oder Dosisverzögerung für den Patienten zu beherrschen sind oder keine therapie-limitierenden Nebenwirkungen auftreten, sollte eine Therapie bis max. 16 Zyklen weitergeführt werden, um den besten Therapieerfolg zu gewährleisten.</p>	
<p><u>Aktualisierte Daten seit Einreichung Nutzendossier 1:</u> Neue Langzeit-Daten zum Gesamtüberleben (OS) in den Zulassungsstudien SG035-0003 (r/r-HL) und SG035-0004 (r/r sALCL)</p> <p>Auf der jährlichen Tagung der American Society of Hematology (ASH) im Dezember 2012 wurden neue Daten mit längerer Nachbeobachtungszeit der Patienten in der Zulassungsstudie SG035-0004 [NCT00866047 (Clinicaltrials.gov, 2013b)] beim rezidierten oder refraktären systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (sALCL) vorgestellt (Pro et al., 2012a; Pro et al., 2012b). Die Nachbeobachtungszeit der Patienten betrug zum vorgestellten Analysezeitpunkt (April 2012) im Median 22,8 Monate (Spannweite 0,8-32,2 Monate).</p> <p>Die objektive Ansprechrate (ORR) der Studie lag bei 86% [95%-Konfidenzintervall (KI) 75; 94], wobei 34 der Patienten [(59% (95%-KI: 45; 71))] eine komplette Remission (CR) erreichten. Die ORR war unabhängig von den Baseline-Charakteristika, der Tumorlast und der medizinischen Vorbehandlung. Für einen Großteil der Patienten konnte durch die Behandlung mit Brentuximabvedotin eine stabile Remission erreicht werden. Die mediane Dauer der CR nach Beendigung der Behandlung lag bei 14,1 Monaten (Spann-</p>	<p>Aus diesen Einwand ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung. In der Studie SG035-0004 wurde der Endpunkt "Gesamtüberleben" als sekundärer Endpunkt erhoben. Zum Analysezeitpunkt waren 19 der 58 Patienten verstorben. Das mediane Gesamtüberleben, geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methodik, wurde innerhalb der Beobachtungszeit nicht erreicht. Das geschätzte Gesamtüberleben nach 12 Monaten betrug 70 % (95 %-KI: 59; 82). Es ist zu beachten, dass die Fallzahl der Studie sehr klein ist und darüber hinaus nicht für alle Patienten Überlebensdaten für einen Beobachtungszeitraum von 15 oder mehr Monaten vorliegen. Von der EMA werden weitere Daten zum Gesamtüberleben gefordert sobald diese vorliegen. Eine Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin zum patientenrelevanten Endpunkt "Gesamtüberleben" ist aufgrund der Unsicherheit der Datenlage nicht möglich.</p> <p>Ausführungen zu den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten historischen Vergleichen, insbesondere für den Endpunkt Gesamtüberleben, siehe Abschnitt „Tragende Gründe“, Seite 13 ff.</p>

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

weite 0,3 bis 26,2+ Monate) und zum Zeitpunkt der letzten Datenanalyse waren 18 der 34 Patienten (53%) immer noch in Remission.

Von den Patienten, die eine CR erreichten, erhielten 14 eine Stammzelltransplantation (SCT), davon 7 eine allogene und 7 eine autologe SCT. Das progressionsfreie Überleben (PFS) war für die Patienten, die eine SCT nach der Behandlung mit Brentuximabvedotin erhalten hatten ähnlich wie für diejenigen, die nur mit Brentuximabvedotin behandelt worden waren. In Bezug auf die Krankheitsprogression war eine Behandlung mit Brentuximabvedotin daher einer Stammzelltransplantation vergleichbar ([Pro et al., 2012b](#)).

Von den 58 Patienten der Studie SG035-0004 waren zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung (April 2012) noch 37 am Leben, seit der letzten Datenanalyse waren 2 Patienten gestorben. Das mediane Gesamtüberleben (OS) wurde daher immer noch nicht erreicht und die geschätzte Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten betrug für alle Patienten 63% (95%-KI: 51; 76), nach 12 Monaten (letzte Datenanalyse) betrug sie 70% (95%-KI 59; 82).

PFS und OS waren nicht durch den Status der Anaplastischen Lymphom-Kinase (ALK) beeinflusst, was auf eine Unabhängigkeit der Behandlung mit Brentuximabvedotin von bisher bekannten negativen prognostischen Faktoren hinweist.

Es zeigen sich auch bei längerer Beobachtungsdauer nach Behandlungsende anhaltende Remissionen, eine hohe Gesamtüberlebensrate und eine mit einer Stammzelltransplantation vergleichbare Verzögerung der Krankheitsprogression bei gleichzeitig gut kontrollierbaren Nebenwirkungen.

Neue Daten mit längerer Nachbeobachtung der Patienten mit

rezidiertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom (HL) in der Zulassungsstudie SG035-0003 [NCT00848926 (Clinicaltrials.gov, 2013a)] wurden von Chen und Kollegen ebenfalls auf der ASH Tagung im Dezember 2012 vorgestellt ([Chen et al., 2012b](#); [Chen et al., 2012a](#)).

Die Nachbeobachtungszeit der Patienten betrug zu dem vorgestellten Analysezeitpunkt (Juli 2012) im Median 29,5 Monate (Spannweite 1,8 bis 36,9).

Die mediane Anzahl an Zyklen betrug 9 (Spannweite 1 bis 16). Insgesamt erreichten solche Patienten ein höheres objektives Ansprechen, welche mehr Behandlungszyklen als die anderen Patienten erhalten hatten.

Die objektive Ansprechrate in dieser Studie lag bei 75%, wobei 34 der Patienten (33%) eine CR erreichten. Zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung (Juli 2012) waren 27 der 34 Patienten (75%) noch immer in CR. Das mediane Gesamtüberleben war für die CR-Patienten noch nicht erreicht. Auch von den 102 Patienten waren 60 (59%) zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung noch am Leben, das mediane Gesamtüberleben wurde auch bei dieser Studie noch nicht erreicht (95%-KI: 28,7; -). Die Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten wurde für alle Patienten auf 65% (95%-KI: 55; 64) geschätzt, womit sich der Schätzer seit dem letzten Daten Cut-Off [61% (95%-KI: 50; 72)] verbessert hat. Die höchste Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten zeigte sich mit 91% (95%-KI 81; 100) bei Patienten, die eine komplette Remission erreicht hatten. Das Erreichen einer kompletten Remission wirkte sich demnach positiv auf das Gesamtüberleben der Patienten aus. Für die Patienten mit partieller Remission war die Gesamtüberlebensrate mit 61% (95%-KI: 45; 76) ähnlich der in der Gesamtpopulation.

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

Das OS war bei Patienten, deren HL nach weniger als einem Jahr und nach mehr als einem Jahr nach einer autologen SCT rezidiert waren, vergleichbar, was auf eine Unabhängigkeit der Behandlung mit Brentuximabvedotin von bisher bekannten negativen prognostischen Faktoren hinweist. Der Zeitpunkt des Rezidivs nach einer SCT hatte also keinen Einfluss auf die Gesamtüberlebensrate nach Gabe von Brentuximabvedotin.

Es zeigt sich also insgesamt auch bei längerer Beobachtungsdauer eine andauernde Remission der Patienten und eine hohe Gesamtüberlebensrate.

Um die **Verbesserung des Gesamtüberlebens durch eine Behandlung mit Brentuximabvedotin** nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) zu evaluieren, wurde eine Kohorte von 102 HL-Patienten, die nach ASCT Brentuximabvedotin erhalten hatten (Zulassungsstudie SG035-0003), mit 756 Patienten verglichen, die noch nicht mit Brentuximabvedotin behandelt worden waren ([Karuturi et al., 2012](#)). Diese hier vorgestellten und veröffentlichten Daten sind identisch mit dem Patientenkollektiv der Publikation von Arai et al., welches im Nutzendossier und in Abbildung 1 dieser Stellungnahme dargestellt wurde ([Arai et al., im Druck](#)).

Zwischen beiden Patientengruppen bestanden keine Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht und Stadium der Erkrankung. Das mediane OS war statistisch signifikant länger in der Patientengruppe, die Brentuximabvedotin erhalten hatte ($p < 0.0001$) gegenüber der historischen Kontrolle. Diese Verlängerung des Gesamtüberlebens war unabhängig davon, wann das erste Rezidiv nach der ASCT aufgetreten war. Das OS wurde durch das Stadium der Krankheit,

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

<p>nicht aber durch Alter oder Geschlecht beeinflusst.</p> <p>Bei den Patienten, die eine CR erreichten, konnte in der Subgruppenanalyse kein signifikanter Faktor für die Beeinflussung der Dauer von CR und PFS identifiziert werden.</p> <p>Bei 81% der Patienten, die schon nach höchstens 4 Behandlungszyklen eine CR erreicht hatten, dauerte die CR länger als 12 Monate an, während bei den Patienten, die mehr als 4 Behandlungszyklen bis zur CR benötigten nur 58,3% eine CR-Dauer von mehr als 12 Monaten zeigten.</p> <p>Die Ergebnisse dieser im Vergleich zu einer historischen Patientenpopulation durchgeführten Analyse liefern einen Hinweis darauf, dass eine Behandlung mit Brentuximabvedotin nach einer ASCT das Gesamtüberleben verlängern kann.</p>	
<p><u>Aktualisierte Daten seit Einreichung Nutzendossier 3:</u> Neue Daten zum therapeutischen Einsatz von Brentuximabvedotin bei transplantations-naiven Patienten</p> <p>Bewertung G-BA: <i>Im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens wurde der Anteil der ASCT-naiven Patienten aus der aggregierten Fallserie analysiert, die nach einer Behandlung mit Brentuximabvedotin eine SCT erhielten. Aufgrund fehlender Langzeitdaten sind valide Rückschlüsse, in welchem Umfang ASCT-naive Patienten von einer Behandlung mit Brentuximabvedotin und einer anschließenden SCT profitieren, nicht möglich.</i></p> <p>Eine Behandlung mit Brentuximabvedotin kann in Einzelfällen transplantations-naiven Patienten, die refraktär gegenüber konventionellen Salvage-Therapien sind und deshalb bisher nicht für eine Stammzelltransplantation (SCT) in Frage kamen, die Möglichkeit</p>	

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

einer SCT eröffnen. Das hat insoweit Bedeutung, als bisher nur eine Stammzelltransplantation als einzige, langfristig kurative Methode bei rezidivierten oder refraktären HL- und sALCL-Patienten gesehen wurde. Hierzu stehen seit Einreichung des Nutzendossiers weitere Daten aus Veröffentlichungen zur Verfügung.

Die Bedeutung von Brentuximabvedotin für transplantations-naive Patienten mit r/r HL wurde durch retrospektive Analyse von 14 Patienten des NPP (Named Patient Program) gezeigt ([Sasse et al., 2013](#)). Diese Patienten konnten zuvor aufgrund von Komorbiditäten oder refraktärer Erkrankung keine Hochdosischemotherapie oder autologe SCT erhalten. Zehn dieser 14 Patienten zeigten ein Ansprechen auf Behandlung mit Brentuximabvedotin, davon erreichten 5 eine komplette Remission. Insgesamt 5 Patienten erhielten als Ergebnis der Behandlung mit Brentuximabvedotin dann eine Transplantation (4 eine konsolidierende autologe SCT, 1 eine allogene SCT).

Sechzehn transplantations-naive Patienten mit HL (14) oder ALCL (2) und einer medianen Anzahl von 3 vorangegangenen Chemotherapien (zwischen 2 und 6) wurden retrospektiv analysiert ([Rothe et al., 2012](#)). Bei 11 dieser Patienten kam vor Behandlung mit Brentuximabvedotin aufgrund refraktärer Erkrankung eine ASCT nicht in Frage, bei 4 weiteren Patienten aufgrund von Komorbiditäten. 69% (11 Patienten) erreichten ein Ansprechen, darunter 5 Komplettremissionen. Sechs der 11 chemorefraktären Patienten und alle 4 Patienten mit Komorbiditäten zeigten ein Ansprechen auf Behandlung mit Brentuximabvedotin. Im Anschluss konnten 4 Patienten eine autologe und 2 Patienten eine allogene SCT erhalten ([Rothe et al., 2012](#)).

Dass Brentuximabvedotin in etwa einem Viertel der untersuchten

In Anbetracht der Tatsache, dass Brentuximabvedotin erst in einem weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung indiziert ist, stellt die Möglichkeit einer Stammzelltransplantation im Anschluss an eine Behandlung mit Brentuximabvedotin infolge eines Ansprechens auf diese Therapie grundsätzlich einen patientenrelevanten Effekt dar. Es fehlen jedoch Angaben zum Zeitpunkt der Analyse, es ist somit nicht ermittelbar, ob die SCT unmittelbar nach der Behandlung mit Brentuximabvedotin oder ob vor der SCT weitere (antineoplastische) Behandlungen erfolgten. Daten aus adäquaten Langzeitbeobachtungen (z.B. zur Dauer des Therapieansprechens) liegen nicht vor. In welchem Ausmaß Patienten von einer SCT nach der Behandlung mit Brentuximabvedotin profitierten, kann anhand der vorliegenden Daten nicht bewertet werden. Somit kann auf der Grundlage dieses Endpunktes keine valide Aussage zur Quantifizierung des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

Patienten, die refraktär gegen konventionelle Salvage-Therapien waren, eine Überbrückung zur Transplantation darstellte, wurde durch Auswertung eines einzelnen Zentrums des NPP gezeigt ([Gibb et al., 2012](#)). Von 24 Patienten mit HL, ALCL oder CD30+ Lymphomen, die refraktär gegen mindestens 2 Chemotherapien oder autologe SCT waren, zeigten insgesamt 67% (HL: 72%, ALCL: 60%) ein Ansprechen und 25% (HL:17%, ALCL: 60%) eine Komplettremission. Von den insgesamt 24 erhielten 6 Patienten (HL: 4, ALCL: 2) im Anschluss eine allogene SCT, 1 Patient erwartet diese noch (HL). Mit einer ORR Rate von 72% und einer CR Rate von 17% waren die Ergebnisse in HL Patienten vergleichbar mit denen der pivotalen Phase II Studie, in der alle Patienten zuvor eine autologe SCT erhalten hatten ([Gibb et al., 2012](#)).

Von 58 Patienten mit r/r sALCL konnte über die Hälfte (n=34) eine CR mit Brentuximabvedotin erreichen, wie neue Daten mit längerer Nachbeobachtungszeit der Patienten in der Zulassungsstudie SG035-0004 zeigen ([Pro et al., 2012a](#); [Pro et al., 2012b](#)). Vierzehn Patienten konnten im Anschluss an Behandlung eine SCT erhalten, davon 7 eine autologe und 7 eine allogene SCT. Das progressionsfreie Überleben (PFS) war für die Patienten, die eine SCT nach der Behandlung mit Brentuximabvedotin erhalten hatten ähnlich wie für diejenigen, die nur mit Brentuximabvedotin behandelt worden waren. In Bezug auf die Krankheitsprogression war eine Behandlung mit Brentuximabvedotin daher einer Stammzelltransplantation vergleichbar ([Pro et al., 2012b](#)).

Die retrospektive Analyse von 20 transplantations-naiven r/r HL Patienten einer Phase I-Studie zeigte, dass einzelne Patienten, die zuvor nicht für eine ASCT in Frage gekommen waren, im Anschluss an ein Brentuximabvedotin-Behandlung eine ASCT erhal-

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

ten konnten ([Forero-Torres et al., 2012](#)). Durch Behandlung mit Brentuximabvedotin erreichten 2 Patienten eine komplette und 4 eine partielle Remission. Von diesen 6 Patienten mit Ansprechen auf Behandlung waren 4 zuvor aufgrund ihrer chemorefraktären Erkrankung nicht für eine ASCT in Frage gekommen und konnten nach Behandlung mit Brentuximabvedotin eine ASCT erhalten.

Entsprechend der im Februar 2013 veröffentlichten, [aktualisierten S-3 Leitlinie](#) ([Antoch et al., 2013](#)) gibt es keinen Standard für rezidierte oder refraktäre Patienten, die nicht für eine (erste autologe, zweite autologe oder allogene) Transplantation geeignet sind oder diese nicht wünschen. Brentuximabvedotin zeigte in dieser Hinsicht in einer Phase I-Dosiseskalationsstudie mit 42 Patienten und in einer Phase II-Studie mit 102 Patienten mit rezidiertem Hodgkin Lymphom beeindruckende Ergebnisse bei guter Verträglichkeit ([Antoch et al., 2013](#)). Daher empfiehlt die gerade veröffentlichte S3-Richtlinie zum Hodgkin-Lymphom folgende alternative Vorgehensweise, wenn bei Salvage-Therapie keine Remission erreicht werden kann und der Patient damit kein Kandidat für eine (beabsichtigte) Stammzelltransplantation ist: *„Als eine mögliche Alternative [...] kann bei Progress nach Salvage-Therapie eine Therapie mit Brentuximab Vedotin durchgeführt werden.“* [...] *„Patienten, die nicht für eine Transplantation in Frage kommen, sollen mit einer palliativen Antikörpertherapie mit Brentuximab Vedotin, Chemotherapie oder Bestrahlung behandelt werden. Dies gilt insbesondere für mehrfach rezidierte Patienten.“*

Basierend auf den neuen Daten zu transplantations-naiven Patienten lässt sich festhalten, dass für einzelne Patienten, die bisher wegen fehlender Remission in einer Salvage-Therapie noch keine Kandidaten für ein Stammzelltransplantation waren, sich damit

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

<p>durch Gabe von Brentuximabvedotin die Möglichkeit eröffnet, eine als kurativ bezweckte SCT zu erhalten und damit eine dauerhafte Remission zu erreichen. Für diese Patienten besteht daher aus Sicht von Takeda Pharma ein beträchtlicher Zusatznutzen durch die Behandlung mit Brentuximabvedotin.</p>	
<p><u>Aktualisierte Daten seit Einreichung Nutzendossier 4:</u> Veröffentlichung der neuen S3-Richtlinie zur Behandlung des Hodgkin-Lymphoms unter Berücksichtigung von Brentuximabvedotin</p> <p>Im Februar 2013 wurde eine überarbeitete S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten veröffentlicht (Antoch et al., 2013). Diese berücksichtigt bereits den Einsatz von Brentuximabvedotin bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom.</p> <p>Dabei wurde u.a. folgende Empfehlung mit Empfehlungsgrad A ausgesprochen:</p> <p><i>„Patienten, die nicht für eine Transplantation in Frage kommen, sollen mit einer palliativen Antikörpertherapie mit Brentuximab Vedotin, Chemotherapie oder Bestrahlung behandelt werden. Dies gilt insbesondere für mehrfach rezidierte Patienten.“</i></p> <p>Weiter heißt es im erklärenden Text:</p> <p><i>„Das Antikörper-Toxin-Konjugat Brentuximab Vedotin erbrachte in einer Phase I-Dosisescalationsstudie mit 42 Patienten und in einer Phase II-Studie mit 102 Patienten mit rezidiertem Hodgkin Lymphom beeindruckende Ergebnisse bei guter Verträglichkeit [...].“</i></p>	<p>Bei Orphan Drugs wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet. Dieses Argument hat daher keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p>Nebenwirkungen 1: Reversibilität der peripheren Neuropathie nach Brentuximabvedotin</p>	<p>In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der</p>

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

Bewertung G-BA: *Rund die Hälfte aller Therapieabbrüche und 10 von insgesamt 11 Dosisreduktionen aufgrund eines UE wurde auf Neuropathien zurückgeführt. Erklärung hierfür ist der Wirkmechanismus von Monomethyl-Auristatin E, der aktiven Komponente von Brentuximabvedotin, als Hemmstoff des Mikrotubulins.*

In der SG035-0003-Studie (102 r/r-HL Patienten) ([Seattle Genetics Inc., 2011c](#)) wurde bei 48 Patienten das behandlungsemergente unerwünschte Ereignis „periphere sensorische Neuropathie“ (PSNP) dokumentiert. Bei 21 dieser Patienten waren diese Ereignisse während der Studie bereits abgeklungen. Von den 27 Patienten mit nicht vollständig abgeklungenen PSNP-Ereignissen war bei 19 Patienten als Schweregrad der PSNP zum letzten Untersuchungszeitpunkt aber bereits ein Grad 1 erreicht. Die

Abbildung 8 stellt für jeden der Patienten mit PSNP in der Studie SG035-0003 die Veränderung des Schweregrades vom maximalen Grad bis zum letzten Grad innerhalb des Studienzeitraums dar.

Erkrankung überwiegend als kontrollierbar und behandelbar eingestuft. Valide Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse können jedoch auf der Grundlage der vorliegenden Daten insbesondere wegen fehlender Langzeitdaten zur Sicherheit sowie der Limitation der fehlenden Kontrollgruppe nicht getroffen werden. Auch die EMA adressiert im Bewertungsbericht den Mangel an Daten zur langfristigen Sicherheit und fordert die Nachreichung entsprechender Daten zur Langzeitsicherheit einer Therapie mit Brentuximabvedotin.

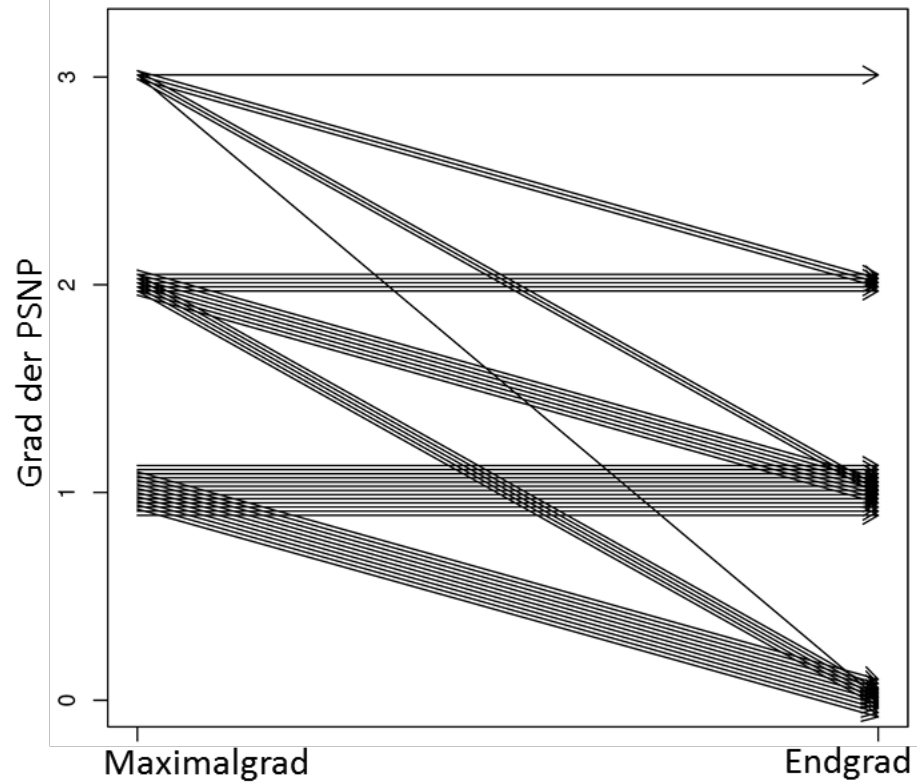


Abbildung 8 Maximal- und Endgrade aller Patienten mit peripherer sensorischer Neuropathie

Bei einigen der in der Studie SG035-0003 mit Brentuximabvedotin behandelten Patienten verschwand die Neuropathie trotz fortgesetzter Therapie noch innerhalb des Behandlungszeitraumes (Abbildung 9, Patienten mit „negativer“ Zahl der Tage seit letzter Dosis). Die Mehrzahl der peripheren Neuropathien klang aber erst

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

nach Therapieende ab oder verschwand dann vollständig. Verbleibende Neuropathien waren von geringem Schweregrad, darunter meist ein Grad 1.

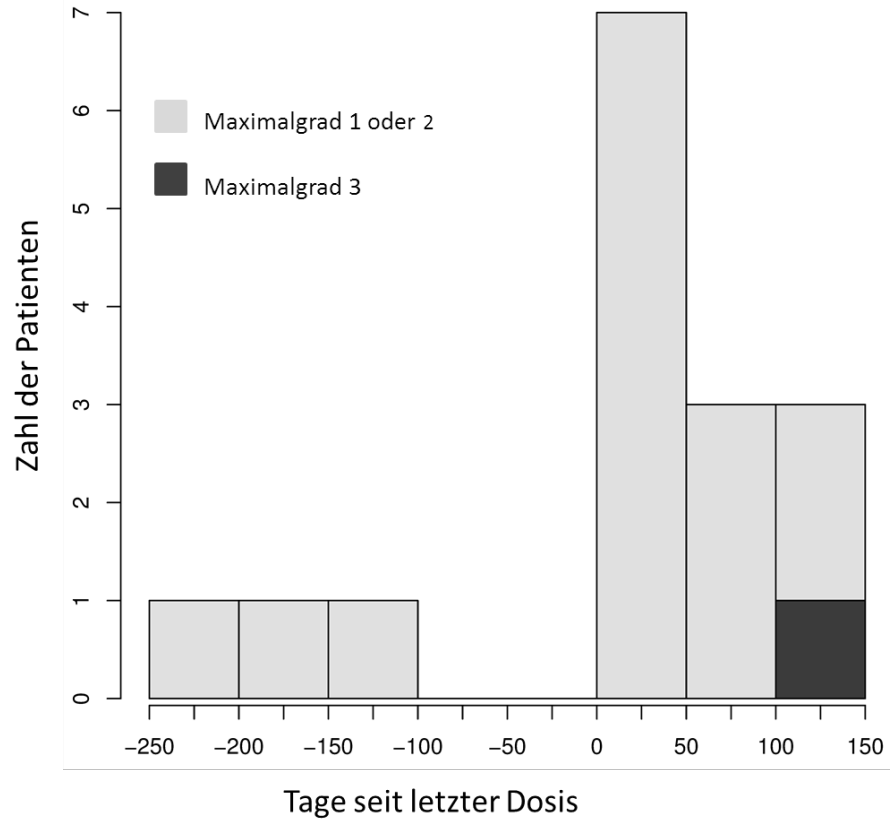


Abbildung 9 Endzeitpunkt für vollständig abgeklungene periphere sensorische Neuropathie (Endgrad 0, n=16)

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

Damit sind die peripheren Neuropathien bei Therapie mit Brentuximabvedotin als reversibel und im Wesentlichen durch Dosisreduktion und Dosisverzögerung kontrollierbar anzusehen.

In einer Studie mit Vincristin ([Watkins und Griffin, 1978](#)), bei der 23 Patienten mit Hodgkin- und Non-Hodgkin Lymphomen eingeschlossen wurden, entwickelten 61% (14/23) eine periphere oder autonome Neuropathie. Diese Patienten brachen alle die Vincristin-Therapie vorzeitig ab. In einer Studie mit liposomalem Vincristin ([Sarris et al., 2000](#)) bei Patienten mit Non-Hodgkin Lymphomen war eine schwerwiegende periphere Neuropathie in 14% (5/35) der Patienten der Grund für den Therapieabbruch. Dieser erfolgte bereits nach den Zyklen 2, 3, 4, 6 und 8.

In einer Studie von Haim und Kollegen ([Haim et al., 1994](#)) wurden die Vincristin-verursachten Toxizitäten bei 104 konsekutiven Patienten mit Hodgkin- und Non-Hodgkin Lymphomen beobachtet. Dabei wurde bei 92% der Patienten zumindest ein Symptom einer peripheren Neuropathie gefunden, wobei bei 78% der Patienten die Symptome sensorischer Natur waren und bei 38% motorische Symptome auftraten. Eine Grad 3 (oder schlechtere) periphere Neuropathie entwickelte sich in 16 Patienten (15%), von denen 13 Patienten motorische Symptome vom Grad 3 hatten. Die periphere Neuropathie war zum Teil reversibel, allerdings wiesen nach einer medianen Periode von 7,5 Monaten (3-12 Monate) 91% der Langzeit-beobachteten Patienten noch verbleibende Symptome einer peripheren Neuropathie auf. Bei Patienten mit Grad 3 motorischer Neuropathie verblieben 50% der Patienten nach einer medianen Nachbeobachtung von 8 Monaten (0,5-34 Monate) noch unverändert in Grad 3.

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co. KG

Bei Vincristin-Therapie wurde auch ein Phänomen beschrieben, bei dem sich eine periphere Neuropathie auch nach Beendigung der Therapie noch weiter verschlechterte (sog. Coasting). In einer Studie von Verstappen und Kollegen ([Verstappen et al., 2005](#)) wurden die peripheren Neuropathien nach Therapie mit Vincristin bei 114 Lymphom-Patienten zeitlich nachverfolgt. Dabei wurde festgestellt, dass sich bei 24% aller Patienten neurologische Symptome nach Beenden der Vincristin-Therapie weiter verschlechterten. Bei 30% aller Patienten wurde weiterhin eine Verschlechterung neurologischer Untersuchungsbefunde nach Therapieende gefunden. Ein solches Coasting-Phänomen ist bei keinem der Patienten nach Gabe von Brentuximabvedotin beschrieben worden.

Im Vergleich zu anderen Chemotherapeutika, die zur Behandlung von Lymphomen eingesetzt werden, treten periphere Neuropathien unter Brentuximabvedotin also seltener und mit niedrigerem Schweregrad auf und führen zu weniger Therapieabbrüchen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 20, letzter Satz, 2. Absatz in der G-BA Bewertung:	<p>Korrektur der Darstellung von Dosisreduktion und Dosiseskulation in den Zulassungsstudien</p> <p>Zitat: <i>Dauerhafte Dosisreduktionen waren nicht erlaubt. Falls erforderlich konnten diese nach Rücksprache zwischen Prüfarzt und Sponsor durchgeführt werden.</i></p> <p>Anmerkung: Im Studienprotokoll zu Studie SG035-0003, Abschnitt 5.2.5. Dose Modifications, Seite 24/63 heißt es: <i>Doses reduced for drug-related toxicity should generally not be re-escalated. However, inpatient re-escalation to the previous dose level may be permitted at the discretion of the Investigator after discussion with the Sponsor.</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Eine dauerhafte Dosisreduktion war in den Zulassungsstudien ausdrücklich erlaubt und eine Dosis-Re-Eskalation zur Standard-Dosis von 1,8 mg/kg sollte nur nach Rücksprache zwischen Prüfarzt und Sponsor erfolgen.</p>	Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.9, Zeilen 18-22 und Zeilen 29-32 der IQWiG Be- wer- tung	<p>Zitate:</p> <p><i>Da der pU über die beiden Ansätze auf deutlich unterschiedliche Ergebnisse kommt, sich aber anhand der eingeflossenen Daten nicht ableiten lässt, dass einer der beiden Ansätze plausibler wäre, wird im Weiteren die gesamte Spanne aus den beiden Ansätzen angenommen. Daraus ergibt sich eine Spanne von 18 bis 191 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem sALCL pro Jahr.</i></p> <p><i>Die Herleitung und Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation sind nachvollziehbar. Jedoch wird aufgrund der Unsicherheit der Datengrundlage aus vorhergehenden Berechnungen eine Spanne von 15 bis 162 Personen in der Zielpopulation angenommen.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Korrektur der Patientenzahlen des sALCL</p> <p>Im Hinblick auf die Patientenzahlen im Anwendungsgebiet r/r sALCL stellt das IQWiG fest, dass die Herleitung und Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation zwar nachvollziehbar sind, aber wegen der Unsicherheit der Datengrundlage eine Spanne von 15 bis 162 GKV-Patienten in der Zielpopulation angenommen werden muss. Dabei zieht IQWiG die Spannen aus den 2 Ansätzen zur Berechnung der Zielpopulation heran. Wie das IQWiG anmerkt sind beide Rech-</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom IQWiG angegebenen Patientenzahlen (G12-15) zugrunde. Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebene Patientenzahl der Zielpopulation liegt innerhalb dieser Spanne. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.</p> <p>So beruht die Angabe im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Patienten, die als Zweitlinientherapie keine ASCT erhalten und danach ein rezidiviertes/refraktäres Hodgkin-Lymphom erleiden (b), auf Annahmen des pharmazeutischen Unternehmers. Da die aktuell verfügbaren Daten zur Indikation Hodgkin-Lymphom eine zuverlässige Bestimmung der Anzahl der Patienten, für die nach 2 vorangegangenen Therapien eine ASCT oder Kombinationschemotherapie keine Behandlungsoption darstellt, nicht zulässt, konnte die Anzahl der Patienten für diese Therapiesi-</p>

Stellungnehmer: Takeda Pharma GmbH & Co KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nungsansätze plausibel, aber aufgrund fehlender präziser Erhebungen mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. Dem stimmt Takeda zu. Da die Annahmen im 2. Berechnungsansatz jedoch realistischer scheinen, hatte sich Takeda im Weiteren auf eine Spannweite von 15-73 Patienten bezogen. Die Berechnungen zur Obergrenze im 1. Ansatz basieren auf der Annahme, dass 100% der ALCL Patienten an sALCL leiden. Diese Berechnung ist zwar konsistent innerhalb der von Takeda gewählten Methode, ist aber nicht als realistisch einzustufen. Tatsächlich wird in der Literatur der kutane ALCL-Anteil mit 12% (22/181) (Savage et al., 2008) beschrieben. Somit ist der Anteil der sALCL Patienten im Basisfall des ersten Ansatzes schon konservativ gewählt. Nimmt man nun realistischer Weise für den hohen Wert der Spannweite ebenfalls einen Anteil von 95% sALCL-Patienten an liegt die maximale gesamte Spannweite für r/r sALCL bei 15-154 Patienten in der GKV-Zielpopulation.</p>	<p>tuation nicht separat dargestellt werden.</p>

Literaturverzeichnis

- [1] Antoch, G., Behringer, K., Böll, B., et al. 2013. Hodgkin Lymphom. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten. Version 1.0, Februar 2013. Verfügbar: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-029I_S3_Hodgkin_Lymphom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_bei_Erwachsenen_2013-02.pdf [Aufgerufen am 20.03.2013].
- [2] Arai, S., Fanale, M., deVos, S., et al. im Druck. Defining a Hodgkin Lymphoma Population for Novel Therapeutics after Relapse from Autologous Hematopoietic Cell Transplantation (eingereicht im August 2012). *Journal of Clinical Oncology*.
- [3] Bauer, K., Skoetz, N., Monsef, I., et al. 2011. Comparison of chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for patients with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane database of systematic reviews*, CD007941.
- [4] Broglio, K. R. & Berry, D. A. 2009. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *Journal of the National Cancer Institute*, 101, 1642-9.
- [5] Carlson, K. & Ocean, A. J. 2011. Peripheral neuropathy with microtubule-targeting agents: occurrence and management approach. *Clinical breast cancer*, 11, 73-81.
- [6] Chen, R., Gopal, A. K., Smith, S. E., et al. Long-Term Survival Analyses of an Ongoing Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. Conference Poster, Abstract 3689. 54th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, 2012a Atlanta, GA, USA.
- [7] Chen, R., Gopal, A. K., Smith, S. E., et al. Long-Term Survival Analyses of an Ongoing Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. Abstract 3689. 54th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, 2012b Atlanta, GA, USA.
- [8] Cheng, G. & Alavi, A. 2012. Value of 18F-FDG PET versus iliac biopsy in the initial evaluation of bone marrow infiltration in the case of Hodgkin's disease: a meta-analysis. *Nuclear medicine communications*, 34, 25-31.
- [9] Cheson, B. D., Pfistner, B., Juweid, M. E., et al. 2007. Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25, 579-86.
- [10] Clinicaltrials.gov. 2013a. A pivotal open-label trial of brentuximab vedotin for Hodgkin Lymphoma. Verfügbar: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00848926?term=NCT00848926&rank=1> [Aufgerufen am 19.02.2013].
- [11] Clinicaltrials.gov. 2013b. A phase 2 open label trial of brentuximab vedotin (SGN-35) for systemic anaplastic large cell lymphoma. Verfügbar: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00866047?term=NCT00866047&rank=1> [Aufgerufen am 19.02.2013].
- [12] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. 2010. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel - Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010. Verfügbar: <http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3003/DGHO.pdf> [Aufgerufen am 19.02.2013].
- [13] Devizzi, L., Santoro, A., Bonfante, V., et al. 1994. Vinorelbine: an active drug for the management of patients with heavily pretreated Hodgkin's disease. *Annals of*

oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO, 5, 817-20.

- [14] Engert, A., Haverkamp, H., Kobe, C., et al. 2012. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*, 379, 1791-9.
- [15] 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 06.03.2013].
- [16] European Medicines Agency. 2011. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119966.pdf [Aufgerufen am 20.03.2013].
- [17] European Medicines Agency & Committee for Medicinal Products for Human Use 2012. CHMP assessment report: Adcetris.
- [18] Food and Drug Administration. 2002. Guidance for Industry: Special Protocol Assessment. Verfügbar: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm080571.pdf> [Aufgerufen am 06.03.2013].
- [19] Food and Drug Administration. 2011. BLA 125388 Brentuximab vedotin (Adcetris™). Applicant's Proposed Indication: Treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma.
- [20] Forero-Torres, A., Fanale, M., Advani, R., et al. 2012. Brentuximab vedotin in transplant-naïve patients with relapsed or refractory hodgkin lymphoma: analysis of two phase I studies. *The oncologist*, 17, 1073-80.
- [21] Gallamini, A., Rigacci, L., Merli, F., et al. 2006. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica*, 91, 475-81.
- [22] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2012. 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 19.03.2013].
- [23] Gibb, A., Jones, C., Bloor, A., et al. 2012. Brentuximab vedotin in refractory CD30+ lymphomas: a bridge to allogeneic transplantation in approximately one quarter of patients treated on a Named Patient Programme at a single UK Centre. *Haematologica*.
- [24] Haim, N., Epelbaum, R., Ben-Shahar, M., et al. 1994. Full dose vincristine (without 2-mg dose limit) in the treatment of lymphomas. *Cancer*, 73, 2515-9.
- [25] Herschbach, P., Keller, M., Knight, L., et al. 2004. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *British journal of cancer*, 91, 504-11.
- [26] Horning, S. J., Fanale, M., De Vos, S., et al. Defining a population of Hodgkin lymphoma patients for novel therapeutics: An international effort. Abstract 118. 2008a. *Ann Oncol* iv120-iv121.

- [27] Horning, S. J., Fanale, M., De Vos, S., et al. Defining a population of Hodgkin lymphoma patients for novel therapeutics: An international collaboration. Conference presentation, Abstract 118. 10th International Conference on Malignant Lymphoma 4-7 June, 2008b Lugano, Switzerland.
- [28] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2011. Allgemeine Methoden Version 4.0. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf [Aufgerufen am 06.03.2013].
- [29] Karuturi, M. S., Arai, S., Chen, R. W., et al. Overall survival benefit for patients with relapsed Hodgkin Lymphoma treated with brentuximab vedotin after autologous stem cell transplant. Abstract No. 3701. 54th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, December 8-11 2012, 2012 Atlanta, GA.
- [30] Kobe, C., Dietlein, M., Franklin, J., et al. 2008. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*, 112, 3989-94.
- [31] Kümmel, S. 2011. *Warum ist der Nachweis der Wirkung eines Krebsmedikamentes so schwierig? Diskussion bei 31. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, 23. - 25. Juni 2011, Dresden* [Online]. Adresse: http://www.medizinauskunft.de/artikel/diagnose/Besser_informiert_Onkologie/krebsmedikamente_endpunkte_klinische_studien.php.
- [32] Lee, J. J. & Swain, S. M. 2006. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24, 1633-42.
- [33] Postma, T. J., Benard, B. A., Huijgens, P. C., et al. 1993. Long-term effects of vincristine on the peripheral nervous system. *Journal of neuro-oncology*, 15, 23-7.
- [34] Pro, B., Advani, R., Brice, P., et al. Long-Term Remissions Observed in an Ongoing Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients with Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. Abstract. 54th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, December 8-11 2012, 2012a Atlanta, GA.
- [35] Pro, B., Advani, R. H., Brice, P., et al. Long-term Remissions Observed in an Ongoing Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. Poster (Abstract No. 2745). 54th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, December 8-11 2012, 2012b Atlanta, GA.
- [36] Rothe, A., Sasse, S., Goergen, H., et al. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients with Relapsed/Refractory CD30-Positive Hematologic Malignancies without Prior High-Dose Chemotherapy and Stem Cell Transplantation. 54th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, December 8-11 2012, 2012 Atlanta, GA.
- [37] 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 11, 69-72.
- [38] Sasse, S., Rothe, A., Goergen, H., et al. 2013. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in patients with transplant-naïve relapsed/refractory Hodgkin Lymphoma. doi: 10.3109/10428194.2013.775434.
- [39] 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.
- [40] Seattle Genetics Inc. 2010. A Phase I Dose Escalation Study of Weekly SGN-35 Alone and in Combination with Gemcitabine in Patients with Relapsed/Refractory CD30-Positive Hematologic Malignancies.
- [41] Seattle Genetics Inc. 2011a. A Phase 2 study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL). Clinical Study Report.
- [42] Seattle Genetics Inc. 2011b. A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (HL). Clinical Study Report Addendum 1.
- [43] Seattle Genetics Inc. 2011c. A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (HL). Clinical Study Report
- [44] Spaepen, K., Stroobants, S., Dupont, P., et al. 2003. Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Blood*, 102, 53-9.
- [45] Stein, H., Mason, D. Y., Gerdes, J., et al. 1985. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood*, 66, 848-58.
- [46] Stubblefield, M. D., Burstein, H. J., Burton, A. W., et al. 2009. NCCN Task Force Report: Management of Neuropathy in Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 7, S-1-S-26.
- [47] Sureda, A., Constans, M., Iriando, A., et al. 2005. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 16, 625-33.
- [48] Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd. 2011a. SGN-35: 2.7.4 Summary of Clinical Safety
- [49] Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd. 2011b. SGN-35: 2.5 Clinical Overview.
- [50] Takeda Pharma. 2012. Fachinformation ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Oktober 2012). Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 12.03.2013].
- [51] Talon Therapeutics. 2012. Marqibo® (vincristine sulfate liposomes injection). Briefing Document, Advisory Committee Meeting. Verfügbar: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM296424.pdf>.
- [52] Verstappen, C. C., Koeppen, S., Heimans, J. J., et al. 2005. Dose-related vincristine-induced peripheral neuropathy with unexpected off-therapy worsening. *Neurology*, 64, 1076-7.
- [53] Viala, K., Behin, A., Maisonobe, T., et al. 2008. Neuropathy in lymphoma: a relationship between the pattern of neuropathy, type of lymphoma and prognosis? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 79, 778-82.
- [54] Watkins, S. M. & Griffin, J. P. 1978. High incidence of vincristine-induced neuropathy in lymphomas. *British medical journal*, 1, 610-2.

- [55] Windebank, A. J. & Grisold, W. 2008. Chemotherapy-induced neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 13, 27-46.
- [56] Windeler, J. & Lange, S. 2008. Nutzenbewertung in besonderen Situationen - Seltene Erkrankungen. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen (ZEFQ)*, 102, 25-30.
- [57] Ziepert, M., Schmits, R., Trumper, L., et al. 2008. Prognostic factors for hematotoxicity of chemotherapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 19, 752-62.

5.2 Stellungnahme des Bundesverbands der Arzneimittel-Hersteller e.V.

Datum	22.03.2013
Stellungnahme zu	Brentuximab Vedotin/Adcetris
Stellungnahme von	Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Adcetris ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, das nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen ist. Gemäß der gesetzlichen Vorgaben in § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen für Adcetris bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen somit nicht vorgelegt werden.</p> <p>Nachzuweisen ist jedoch das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die der Zusatznutzen besteht (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA). Dies hat der pharmazeutische Unternehmer im Verfahren getan und für Adcetris einen erheblichen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation, für die das Arzneimittel zugelassen ist, festgestellt. In der Nutzenbewertung, die am 1. März 2013 veröffentlicht wurde, geht der Gemeinsame Bundesausschuss auf die vom Hersteller vorgelegten Daten ein, so z.B. auf Design und Methodik der Studien sowie Endpunkte und Effekte. Zu dem wichtigsten Aspekt – insbesondere für ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens –, dem Ausmaß des Zusatznutzens, werden jedoch keine Aussagen getroffen.</p> <p>Aus Sicht des BAH ist die Sinnhaftigkeit des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens eingeschränkt, wenn zu dem wichtigsten</p>	<p>Soweit geltend gemacht wird, dass dem von der Nutzenbewertung betroffenen pharmazeutischen Unternehmer sowie den weiteren Stellung-</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aspekt des Verfahrens, dem Ausmaß des Zusatznutzens, keine Angaben durch den Gemeinsamen Bundesausschuss gemacht wurden. Es bleibt die Frage, wie die in § 92 Abs. 3a SGB V genannten Berechtigten hierzu adäquat Stellung nehmen sollen.</p>	<p>nahmeberechtigten im Vorfeld der Entscheidung keine Möglichkeit eingeräumt worden sei, zu einer Entscheidung über die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Stellung nehmen zu können, erweist sich dieser Einwand bei näherer Betrachtung als unbegründet. Ausgangspunkt dieser Beurteilung ist der Sinn und Zweck des nach § 35a Abs. 3 Satz 2 iVm § 92 Abs. 3a SGB V durchzuführenden schriftlichen und mündlichen Stellunghnahmeverfahrens. Nach der Gesetzesbegründung zu § 92 Abs. 3a SGB V dient das Stellunghnahmeverfahren in erster Linie dazu sicherzustellen, dass die Sachkenntnis der pharmazeutischen Hersteller, der Apotheker sowie der Sachverständigen der besonderen Therapierichtungen berücksichtigt wird (BT-Drs. 13/7264 S. 64). Das Verfahren dient damit vorrangig dem öffentlichen Interesse, über die Sachkunde der Mitglieder des G-BA hinaus die Sachkenntnis Dritter bei der Ermittlung des der Normsetzung zu Grunde legenden Entscheidungssachverhaltes und zur Erleichterung der vorzunehmenden Abwägungsprozesse einzubeziehen (vgl. LSG Berlin-Brandenburg, Beschluss vom 27.08.2008 – L 7 B 112/07 KA ER). Ausgehend hiervon hat der G-BA mit der konkreten Ausgestaltung der zur Nutzenbewertung von Brentuximabvedotin durchgeführten schriftlichen und mündlichen Stellunghnahmeverfahren dem Sinn und Zweck der §§ 35a Abs. 3 Satz 2 iVm § 92 Abs. 3a und § 7 Abs. 4 AM-NutzenV hinreichend Rechnung getragen. Entsprechend den gesetzlichen Vorgaben hat er in der zur Anhörung gestellten Nutzenbewertung das für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens relevante wissenschaftliche Erkenntnismaterial (Zulassungsstudien) methodengerecht ausgewertet und sich dabei auch eingehend mit der für die Bewertung der therapeutischen Bedeutung des gesetzlich fingierten Zusatznutzens insbesondere erforderlichen Fragestellung der Beeinflussung von patientenrelevanten Endpunkten eingehend befasst. Auf dieser Grundlage wurden sowohl der pharmazeutische Unternehmer als auch die sonstigen an dem</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Stellungnahmeverfahren zu beteiligten Personen und Organisationen in zweckentsprechender Weise in die Lage versetzt, zu einer Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin entsprechend den in § 5 Abs. 7 AM-NutzenV festgelegten Quantifizierungsstufen Stellung zu nehmen.
<p>Die EMA trifft in ihrem Beurteilungsbericht (EPAR) zu Adcetris folgende Aussagen: <i>„Der CHMP stellte fest, dass Adcetris ungeachtet der begrenzt vorliegenden Daten und der Tatsache, dass es in den Studien nicht mit einer Kontrolltherapie verglichen wurde, als nutzbringend für Patienten mit HL und sALCL erachtet wurde, bei denen der Krebs wieder aufgetreten war oder die nicht auf eine Therapie angesprochen hatten. Bei diesen Patienten, die im Allgemeinen eine schlechte Prognose aufzeigen und geeignete Behandlungen benötigen, könnte Adcetris zu einem vollständigen Ansprechen führen oder die Durchführung von potenziell kurativen Behandlungen ermöglichen. Der Ausschuss merkte zudem an, dass das Sicherheitsprofil von Adcetris für diese Patienten insgesamt annehmbar war. Daher gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass der Nutzen von Adcetris gegenüber den Risiken überwiegt, und empfahl, die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu erteilen.“</i></p> <p>Die Beurteilung durch die EMA stellt für den BAH die Basis dar, den pharmazeutischen Unternehmer in seiner Aussage zu stützen, dass für Adcetris ein erheblicher Zusatznutzen festzustellen ist. Dies hat der Unternehmer in seinem beim Gemeinsamen Bundesausschuss eingereichten Dossier schlüssig dargelegt. So wird durch Adcetris <i>„extrem stark vorbehandelten Patienten mit</i></p>	<p>In der Studie SG035-0003 wurde der Endpunkt "Gesamtüberleben" als sekundärer Endpunkt erhoben. Zum primären Analysezeitpunkt (16. September 2010) waren 13 der 102 Patienten verstorben. Das mediane Gesamtüberleben, geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methodik, wurde innerhalb der Beobachtungszeit nicht erreicht. Zusätzlich erfolgten im Oktober 2011 sowie April 2012 weitere Analysen. Zum Zeitpunkt der zweiten Analyse waren 36 Patienten verstorben, der Kaplan-Meier-Schätzer für das mediane Gesamtüberleben lag zu diesem Zeitpunkt bei 27 Monaten (95 %-KI: 23,9, --). Zum dritten Analysezeitpunkt (2. April 2012) waren 40 Patienten verstorben, der Kaplan-Meier-Schätzer</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>einer fortgeschrittenen schweren malignen Erkrankung, für die sonst nur palliative Maßnahmen zur Verfügung stehen, erstmalig eine medikamentöse Behandlungsoption mit einer bisher nicht erreichten Wirksamkeit und geringer Toxizität zur Verfügung gestellt.“</i></p> <p>So führt der pharmazeutische Unternehmer beispielsweise aus, dass mit Blick auf die Mortalität keine Behandlungsalternative gegenüber Adcetris besteht, die eine mediane Überlebenszeit vergleichbarer Länge aufweist. Das mediane Gesamtüberleben wird für Adcetris im Anwendungsgebiet A auf 27 Monate geschätzt, was als erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer einzustufen ist. Vor dem Hintergrund der Vorgaben in § 5 Abs. 7 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung sollte deshalb ein erheblicher Zusatznutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss festgestellt werden:</p> <p><i>„Ein erheblicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden</i></p>	<p>für die mediane Überlebenszeit wurde zum Zeitpunkt dieser Analyse nicht erreicht (95 %-KI: 27; --). Zur Beurteilung des Ausmaßes dieses Effektes wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein historischer Vergleich auf Basis verschiedener Phase-II-Studien und retrospektiver Analysen von Fallberichten durchgeführt. Die Angaben zum Gesamtüberleben lagen hierbei zwischen 11 Monaten und 3,5 Jahren. Somit liegen gegenüber der geschätzten medianen Überlebenszeit von 27 Monaten unter einer Behandlung mit Brentuximabvedotin (Studie SG035-0003) Angaben vor, die sowohl einen Vorteil als auch einen Nachteil von Brentuximabvedotin hinsichtlich der Überlebensdauer erkennen lassen. Dieser historische Vergleich ist jedoch mit zahlreichen Limitationen versehen. So wurden zum einen nur Studien oder Fallserien herangezogen, bei denen der Wirkstoff Gemcitabin bzw. Kombinationstherapien mit diesem Wirkstoff als Intervention angewendet wurden, weitere Interventionen blieben unberücksichtigt. Des Weiteren ist das Patientenkollektiv der herangezogenen retrospektiven Studien/Fallserien sehr heterogen und schließt nicht ausschließlich Patienten ein, die zuvor eine autologe Stammzelltransplantation erhalten haben, wie es der Zulassung von Brentuximabvedotin entspricht. Eine weitere Limitation besteht in der nicht-standardisierten Erhebung der Daten und Häufigkeit der Nachbeobachtung der Patienten aus der ret-</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.“</i>	rospektiven Erhebung der Daten zum Gesamtüberleben bzw. Postprogression Survival (PPS) aus einem internationalen Patientenregister ⁹ . Der pharmazeutische Unternehmer liefert keine Angaben, mit welcher Identifikationsmethode diese Studien und Fallserien für den historischen Vergleich ermittelt wurden. Es handelt sich um eine nicht systematische Übersicht, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass relevante und verfügbare Daten bei diesem historischen Vergleich unberücksichtigt geblieben sind und der Effekt hinsichtlich des Gesamtüberlebens eventuell unterschätzt wird. Auch die EMA führt in ihrem Bewertungsbericht ¹⁰ zu Brentuximabvedotin aus, dass die vorliegenden Daten mindestens vergleichbar mit den historischen Kontrollen, möglicherweise besser sind, eine eindeutige Schlussfolgerung jedoch nicht möglich ist. Des Weiteren ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse des historischen Vergleichs auf den heutigen Versorgungsstand fraglich, da in Deutschland ein hoher Standard der begleitenden supportiven Maßnahmen und der generellen Versorgung der Hodgkin-Erkrankung, der sich in den vergangenen Jahren weiter verbessert hat, vorliegt. Dies führt zu einer Verzerrung der Interpretierbarkeit der Ergebnisse zur Mortalität, da eine Vergleichbarkeit der Versorgungssituation von 1990 bis 2000, wie sie für den vorgelegten historischen Vergleich überwiegend zugrunde gelegt wurde, gegenüber der heutigen nicht mit hinreichender Sicherheit

⁹ Arai et al. Defining a Hodgkin Lymphoma Population for Novel Therapeutics after Relapse from Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. *Journal of Clinical Oncology. Leuk Lymphoma. 2013 Apr 26. [Epub ahead of print] (doi:10.3109/10428194.2013.798868)*

¹⁰ Assessment report brentuximab vedotin (adcetris) EMEA/H/C/002455; Seite 92; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002455/WC500135054.pdf

Stellungnehmer: Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gegeben ist. Darüber hinaus wiesen die Patienten der Studie SG035-0003 einen ECOG-Status von 0 oder 1 auf. Patienten mit rezidivierten oder refraktären Hodgkin-Lymphomen, die bereits eine ASCT erhalten haben, weisen möglicherweise jedoch einen ungünstigeren ECOG-Status auf.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung dieser Aspekte ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin für den Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund der methodischen Limitationen des historischen Vergleichs, der Unsicherheit der Datenlage sowie der Heterogenität und Widersprüchlichkeit der Daten zum Gesamtüberleben aus dem historischen Vergleich auf Basis der vorliegenden Daten für Patienten mit rezidivierten bzw. refraktären CD30+ Hodgkin-Lymphomen und die mindestens eine autologe Stammzelltransplantation als Vortherapie erhalten haben, nicht quantifizierbar.</p> <p>Für Patienten mit rezidivierten bzw. refraktären CD30+ Hodgkin-Lymphomen, die mindestens 2 vorangegangene Therapien erhalten haben, und für die eine Kombinationschemotherapie oder autologie Stammzelltransplantation keine Behandlungsoption darstellt (ASCT-naive Patienten), liegen keine Daten zum Gesamtüberleben vor. Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens können somit für diese Patientenpopulation für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht getroffen werden.</p> <p>In der Studie SG035-0004 wurde der Endpunkt "Gesamtüberleben" ebenfalls als sekundärer Endpunkt erhoben. Zum Analysezeitpunkt waren 19 der 58 Patienten verstorben. Das mediane Gesamtüberleben, geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methodik, wurde innerhalb der Be-</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>obachtungszeit nicht erreicht. Das geschätzte Gesamtüberleben nach 12 Monaten betrug 70 % (95 %-KI: 59; 82). Die Kaplan-Meier-Kurve deutet darauf hin, dass nach ca. 15 Monaten ein Plateau erreicht ist, d.h. keine weiteren Todesfälle auftreten. Es ist zu beachten, dass die Fallzahl der Studie sehr klein ist und darüber hinaus nicht für alle Patienten Überlebensdaten für einen Beobachtungszeitraum von 15 oder mehr Monaten vorliegen. Von der EMA werden weitere Daten zum Gesamtüberleben gefordert sobald diese vorliegen. Eine Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin zum patientenrelevanten Endpunkt "Gesamtüberleben" ist aufgrund der Unsicherheit der Datenlage somit auch für Patienten mit rezidivierten / refraktären anaplastischen großzelligen Lymphomen nicht möglich.</p> <p>Die Nebenwirkungen werden in der Gesamtschau als für die Patienten bedeutend, aber insbesondere unter Berücksichtigung der vorliegenden Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen überwiegend als kontrollierbar und behandelbar eingestuft. Valide Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse können jedoch auf der Grundlage der vorliegenden Daten aufgrund fehlender Angaben zur Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse, fehlender Langzeitdaten zur Sicherheit, der geringen Patientenzahl sowie der Limitation der fehlenden Kontrollgruppe nicht getroffen werden. Auch die EMA adressiert im Bewertungsbericht den Mangel an Daten zur langfristigen Sicherheit und fordert die Nachreichung entsprechender Daten zur Langzeitsicherheit einer Therapie mit Brentuximabvedotin.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	22. März 2013
Stellungnahme zu	Brentuximab Vedotin
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die Frühe Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin (Adcetris®) wird im Rahmen seines Status als Medikament zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) durchgeführt. Der Bericht des G-BA zum Nutzen von Brentuximab Vedotin ist sehr formalisiert und Methoden-orientiert durchgeführt. Die wesentlichen Inhalte der Frühen Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin bei CD30 positiven Lymphomen und Kritikpunkte lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Brentuximab Vedotin stellt ein neues zielgerichtetes Medikament dar. Die in den beiden Phase II Zulassungsstudien bei intensiv vorbehandelten Patienten mit Hodgkin Lymphom (HL) und bei Patienten mit anaplastischem großzelligen Lymphom (ALCL) erzielten Ansprechraten weisen Brentuximab Vedotin als die bisher effektivste, publizierte Monotherapie bei diesen Erkrankungen aus.• Brentuximab Vedotin führte bei 75-86% der Patienten zu einer Remission, bei 34-57% zu einer kompletten Remission. Der Wert einer Remission und die darauf folgende krankheits- bzw. progressionsfreie Überlebenszeit werden mit den vom G-BA eingesetzten Methoden nicht erfasst.• Die Durchführung von Phase II Studien und der Vergleich mit historischen Kontrollen ist bei diesen seltenen Erkrankungen	<p>Ausführungen zu diesen zusammenfassenden und einleitenden Aspekten erfolgen jeweils zu den detaillierten Ausführungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme (siehe Seite 127 ff.)</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>angemessen (Orphan Drug).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brentuximab Vedotin ist ein gut verträgliches Medikament. Die vor allem hämatologischen Nebenwirkungen sind gut überwachbar. Die Therapie wird ambulant durchgeführt. • Eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin ermöglicht heute nicht wenigen Patienten, mit Aussicht auf Heilung autolog oder allogent transplantiert zu werden. Älteren und komorbiden Patienten erlaubt Brentuximab Vedotin ein Weiterleben über Monate bis Jahre bei guter Lebensqualität. • Die Bewertung des IQWiG zur Zahl der zu behandelnden Patienten in Deutschland ist nachvollziehbar. 	
<p>2. Einleitung</p> <p>2.1. Hodgkin Lymphom</p> <p>Das Hodgkin-Lymphom ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems. Die Inzidenz beträgt 2-3/100.000 pro Jahr. Der Altersgipfel liegt bei ca. 32 Jahren. Die Tumorzellen des klassischen Hodgkin-Lymphoms werden als Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen (H-RS) bezeichnet und tragen typischerweise die Antigene CD30 und CD15. Durch eine Stadien-adaptierte Therapie können heute über 80% aller Patienten langfristig geheilt werden. Damit ist das Hodgkin-Lymphom eine der am besten behandelbaren onkologischen Erkrankungen im Erwachsenenalter [1, 2, 3].</p> <p>2.2. Anaplastisch Großzelliges Lymphom</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das anaplastisch großzellige Lymphom (ALCL) gehört zu den T-Zell Lymphomen. Es ist immunhistologisch charakterisiert durch die Expression von CD30 auf der Oberfläche der Tumorzellen. Anaplastisch großzellige Lymphome machen bis zu 3% aller Non-Hodgkin Lymphome bei Erwachsenen aus, bei Kindern sind es bis zu 10%. Die anaplastischen großzelligen Lymphome werden in Subgruppen mit oder ohne Veränderung des <i>ALK</i> Gens unterschieden. Das mittlere Erkrankungsalter der ALK-positiven Patienten liegt bei 30-35 Jahren, die Überlebensrate nach 3 Jahren bei 90%. ALK-negative Patienten haben ein mittleres Erkrankungsalter von 50-55 Jahren, ihre Überlebensrate liegt bei 60% nach 3 Jahren. Die Prognose ist jedoch stark abhängig von weiteren Faktoren des International Prognostic Index (IPI) und der gewählten Therapie [4, 5].</p> <p>2. 3. Antikörper-Drug-Konjugate</p> <p>Brentuximab Vedotin gehört zu den Antikörper-Drug-Konjugaten. Die Spezifität dieser neuen Klasse von Medikamenten wird jeweils durch den monoklonalen Antikörper bestimmt. Monoklonale Antikörper binden an definierte Strukturen auf der Oberfläche von Tumorzellen und können an zytotoxische Substanzen gekoppelt werden. Derartige Konstrukte können ihre durch das Zielantigen definierten Zielzellen relativ spezifisch zerstören.</p> <p>Das erste, in den USA zugelassene Antikörper-Konjugat war Denileukin</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Diftitox (Ontak®) für Patienten mit kutanem T Zell-Lymphom, gefolgt von Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg®) bei der Akuten Myeloischen Leukämie. Beide Konstrukte sind in Europa nicht zugelassen. Zugelassen in Europa ist das Radionuklid-Antikörperkonjugat Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®) für Patienten mit follikulärem Lymphom. Weitere wirksame Antikörper-Konjugate sind u. a. RFB4-PE38 (BL22) bei der Haarzell-Leukämie und Trastuzumab Emtansin beim metastasierten Brustkrebs.</p> <p>Brentuximab Vedotin bindet an einen Membranrezeptor. Die Struktur wurde erstmals 1982 in Deutschland mithilfe des Ki-1 Antikörpers identifiziert [6] und später im internationalen Cluster of Differentiation als CD30 klassifiziert. CD30 ist stark exprimiert auf aktivierten B und T Zellen, auf den Tumorzellen des klassischen Hodgkin Lymphoms und des ALK-positiven und ALK-negativen ALCL. Eine Reihe anderer aggressiver B- und T-Zell Lymphome exprimieren CD30 mit hoher Variabilität.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>3.1. Rezidivtherapie</p> <p>Beim Hodgkin Lymphom wird zwischen Patienten mit einem Frührezidiv (3-12 Monate nach Ende der Primärtherapie) und solchen mit einem Spätrezidiv (>12 Monate nach Ende der Primärtherapie) unterschieden [1]. Patienten mit einen Frührezidiv haben eine schlechtere Prognose als Patienten mit einem Spätrezidiv. Für Patienten mit einem rezidivierten Hodgkin-Lymphom wird unterhalb des 65.-70. Lebensjahrs und ohne relevante Komorbidität eine Reinduktionstherapie mit Sammlung</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>autologer Stammzellen empfohlen. Darin schließt sich eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation an. Für Patienten, die für eine Hochdosistherapie nicht geeignet sind, gibt es keine Standardtherapie.</p> <p>Beim ALK-positiven und ALK-negativen anaplastisch großzelligen Lymphom ist im Rezidiv eine Standardtherapie nicht definiert. Eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation wird bei denjenigen Patienten empfohlen, die nicht primär konsolidierend autolog transplantiert wurden. Für Patienten mit Chemotherapie-refraktärer Erkrankung oder für Patienten, die für eine Hochdosistherapie nicht geeignet sind, gibt es keine Standardtherapie. Jungen Patienten ohne wesentliche Komorbidität wird zunehmend eine allogene Stammzelltransplantation angeboten.</p> <p>3. 2. Brentuximab Vedotin 3. 2. 1. Grundlagen</p> <p>Der Einsatz von CD30 Antikörpern bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom wird in Deutschland bereits seit über 20 Jahren grundlagenwissenschaftlich und klinisch erforscht [7]. Hierbei wurde sowohl die Wirkung nativer Antikörper als auch unterschiedlicher Konjugate getestet. Brentuximab Vedotin ist das in diesem Bereich bisher am weitesten entwickelte Medikament. Es besteht aus einem CD30 Antikörper und Vedotin (Monomethyl-Auristatin E), einem synthetisch hergestellten Zytostatikum.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3. 2. 2. Nutzen für den Patienten – Hodgkin Lymphom</p> <p>Die Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin wurde bei zwei Patientengruppen getestet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nach autologer Stammzelltransplantation In einer Phase II Studie wurden 102 Patienten im Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation eingeschlossen [8]. Das mediane Alter lag bei 31 Jahren. Bei 94% der Studienpatienten kam es zu einer Reduktion der Lymphommanifestationen. Bei 75% wurden die Kriterien einer mindestens partiellen Remission, bei 34% die Kriterien einer kompletten Remission erreicht. Das mittlere progressionsfreie Überleben der Gesamtpopulation lag zum Zeitpunkt des Berichtes bei 5,6 Monaten, das der Patienten mit einem Therapieansprechen bei 20,5 Monaten. 34% der Patienten hatten bei Therapiebeginn eine B Symptomatik, die sich bei 77% dieser Patienten zurückbildete. 2. Patienten ohne autologe Stammzelltransplantation In einer ersten Fallserie wurde 59 Patienten ausgewertet, die im Rezidiv keine autologe Stammzelltransplantation erhalten hatten [9]. Diese Gruppe enthielt auch Patienten im ECOG Status 2 und 3, und mehr Patienten im Stadium IV als in der erstgenannten Gruppe. Das mediane Alter betrug 27 Jahre. Mindestens eine partielle Remission wurde durch Brentuximab Vedotin bei 46% der Patienten erreicht, eine komplette Remission bei 17%. Mittlerweile sind in Europa mehrere Fallserien aus dem „Named-Patient-Program“ mit Brentuximab Vedotin berichtet worden, die die Ergebnisse der Zulassungsstudien hinsichtlich Effektivität und Verträglichkeit bestäti- 	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
<p>gen konnten [10, 11].</p> <p>Ein aussagekräftiger Wert zur Beurteilung der Wirksamkeit einer neuen Substanz in der Hämatologie und Onkologie ist der intraindividuelle Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFÜ) im Vergleich zur Dauer des progressionsfreien Überlebens nach der jeweils vorherigen Behandlung. In der Regel werden diese Zeiten immer kürzer. Bei den Patienten mit Hodgkin Lymphom, die zwischen der Hochdosistherapie und der Behandlung mit Brentuximab Vedotin eine erneute Chemotherapie erhielten, sehen die entsprechenden Daten folgendermaßen aus:</p> <table border="0" data-bbox="136 858 1099 1005"> <thead> <tr> <th><u>Vorthherapie</u></th> <th><u>PFÜ</u></th> <th><u>HR</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>letzte Chemotherapie</td> <td>4,1 Monate</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Brentuximab Vedotin</td> <td>7,8 Monate</td> <td>0,41</td> </tr> </tbody> </table> <p>Dieser Vergleich bestätigt die hohe Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin. Mit Kombinationschemotherapien können bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom ähnliche Ergebnisse nicht erreicht werden. Sie gehen außerdem mit wesentlich stärkeren Nebenwirkungen einher.</p>	<u>Vorthherapie</u>	<u>PFÜ</u>	<u>HR</u>	letzte Chemotherapie	4,1 Monate		Brentuximab Vedotin	7,8 Monate	0,41	<p>Da die Erhebung des Progressionsfreien Überlebens (PFS) vor Beginn der Studie SG035-0003 unklar ist, ist eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich des intraindividuellen PFS nicht möglich.</p>
<u>Vorthherapie</u>	<u>PFÜ</u>	<u>HR</u>								
letzte Chemotherapie	4,1 Monate									
Brentuximab Vedotin	7,8 Monate	0,41								
<p>3. 2. 3. Nutzen für den Patienten – anaplastisch großzelliges Lymphom Die Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin wurde in einer Phase II Stu-</p>										

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
<p>die bei 58 Patienten im Rezidiv oder bei Refraktarität nach Standardchemotherapie getestet. Das mediane Alter lag bei 52 Jahren. Bei 97% der Studienpatienten bildeten sich die Lymphommanifestationen zurück, bei 86% wurden die Kriterien einer mindestens partiellen Remission, bei 57% eine komplette Remission erreicht. Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit betrug 13,3 Monate. Bei 14 von 17 Patienten mit einer B Symptomatik bildeten sich diese klinischen Krankheitszeichen vollständig zurück.</p> <p>Der intraindividuelle Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFÜ) im Vergleich zur Dauer des progressionsfreien Überlebens nach der vorherigen Behandlung ergibt folgende Ergebnisse:</p> <table border="1" data-bbox="138 917 1099 1069"> <thead> <tr> <th><u>Vorthherapie</u></th> <th><u>PFÜ</u></th> <th><u>HR</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>letzte Chemotherapie</td> <td>5,9 Monate</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Brentuximab Vedotin</td> <td>14,3 Monate</td> <td>0,48</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sowohl für Patienten mit M. Hodgkin als auch bei Patienten mit ALCL bieten die hohen Remissionsraten nach Behandlung mit Brentuximab Vedotin die Möglichkeit, vielen Betroffenen im Anschluß eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation anzubieten.</p>	<u>Vorthherapie</u>	<u>PFÜ</u>	<u>HR</u>	letzte Chemotherapie	5,9 Monate		Brentuximab Vedotin	14,3 Monate	0,48	<p>Da die Erhebung des Progressionsfreien Überlebens (PFS) im Rahmen der Vortherapien unklar ist sowie nicht alle Patienten die best verfügbare Behandlung erhielten, ist eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich des intraindividuellen PFS für Patienten mit rezidivierten/refraktären anaplastischen großzelligen Lymphomen nicht möglich.</p>
<u>Vorthherapie</u>	<u>PFÜ</u>	<u>HR</u>								
letzte Chemotherapie	5,9 Monate									
Brentuximab Vedotin	14,3 Monate	0,48								
<p>3. 2. 4. Schaden für den Patienten</p> <p>Brentuximab Vedotin wurde intravenös alle 3 Wochen appliziert. Häufi-</p>	<p>In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber insbesondere unter Berücksichtigung der vorliegenden</p>									

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ge Nebenwirkungen waren Neuropathie, Übelkeit und Fatigue. Schwere Nebenwirkungen im Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten in mindestens einer der beiden Phase II Studien auftraten, waren Neutropenie (21%), Thrombozytopenie (14%) und periphere sensorische Neuropathie (12%). Bei letzterer handelte es sich fast überwiegend um Grad 3 Toxizitäten. Es wurde keine Grad 4 Neurotoxizität berichtet.</p>	<p>Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen überwiegend als kontrollierbar und behandelbar eingestuft. Valide Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse können jedoch auf der Grundlage der vorliegenden Daten aufgrund fehlender Angaben zur Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse, fehlender Langzeitdaten zur Sicherheit, der geringen Patientenzahl sowie der Limitation der fehlenden Kontrollgruppe nicht getroffen werden. Auch die EMA adressiert im Bewertungsbericht den Mangel an Daten zur langfristigen Sicherheit und fordert die Nachreichung entsprechender Daten zur Langzeitsicherheit einer Therapie mit Brentuximabvedotin.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>4. Dossier und Bewertung von Brentuximab Vedotin</p> <p>Bei beiden Lymphom-Entitäten wurden keine randomisierten Phase III Studien, sondern jeweils eine Phase II Studie mit definierten Eingangskriterien durchgeführt. Die publizierten Remissionsraten liegen bei beiden Patientengruppen höher als die jeder anderen bekannten Einzelsubstanz in der jeweiligen Therapiesituation. Die Durchführung von Phase II Studien und der Vergleich mit historischen Kontrollen ist bei diesen seltenen Erkrankungen angemessen (Orphan Drug). Sie sind die einzige Möglichkeit, in einem vertretbaren Zeitrahmen die Wirksamkeit einer neuen Substanz zu überprüfen und sie ggf. den Patienten als zugelassenes Medikament zugutekommen zu lassen.</p>	<p>Eine quantitative vergleichende Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten war für Brentuximabvedotin u.a. aufgrund der fehlenden Validität der vorgelegten historischen Vergleiche nicht möglich.</p> <p>So wurde für die Beurteilung des Ausmaßes des Effektes für den Endpunkt „Komplette Remission“ (Studie SG035-00003) vom pharmazeutischen Unternehmer ein historischer Vergleich auf Basis der von ihm identifizierten Studien/Fallserien durchgeführt. Der pharmazeutische Unternehmer beschränkte sich bei der Auswahl der Studien/Fallserien jedoch auf Interventionen mit dem Wirkstoff Gemcitabin. Zum anderen ist das in den Studien/Fallserien betrach-</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		tete Patientenkollektiv sehr heterogen und somit nicht valide vergleichbar. Des Weiteren wurde nicht angegeben, mit welcher Identifikationsmethode diese Studien/Fallserien identifiziert wurden, so dass hier – wie bei den weiteren durchgeführten historischen Vergleichen u.a. für den Endpunkt Gesamtüberleben- von einer nicht-systematischen Übersicht auszugehen ist. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass relevante und verfügbare Daten bei diesem historischen Vergleich unberücksichtigt geblieben und der Effekt hinsichtlich Remission krankheitsbedingter Symptome eventuell unterschätzt sind. Insgesamt kann somit auf der Grundlage des Endpunktes Komplette Remission keine Aussage zur Quantifizierung des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.
	<p>4. 1. Endpunkte</p> <p>Bei Patienten mit aggressiven Lymphomen ist die Remissionsrate ein geeigneter Endpunkt. Diese Patienten sind krank (symptomatisch), und waren auch in den oben aufgeführten Studien krank. In der Hodgkin Lymphom Studie nach autologer Stammzelltransplantation hatten 34% der Patienten eine B Symptomatik, 59% der Patienten waren im ECOG Status 1 (bei einem medianen Alter von 31 Jahren). 29% der Patienten mit anaplastisch großzelligem Lymphom hatten eine B Symptomatik, 68 % der Patienten hatten einen ECOG Status von 1 oder 2. Aufgrund der schnellen Krankheitspro-</p>	<p>Die "Objektive Ansprechrate" (ORR) war der primäre Endpunkt der Studien SG035-0003 und SG035-0004. Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus der Summe der beiden Endpunktkategorien „Anteil der Patienten mit partieller Remission“ sowie „Anteil der Patienten mit kompletter Remission zusammensetzt.“ Der Endpunkt wurde für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da keine patientenrelevante Operationalisierung eingesetzt wurde und die Erhebung dieses Endpunktes – in beiden Studien - ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erfolgte.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gression, ausgehend von residueller Erkrankung, wird eine Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamt-Überlebenszeit nur nach Erreichen einer Remission beobachtet.</p> <p>Der G-BA Bericht klassifiziert die Remissionsrate bei diesen Patienten als „Surrogatendpunkt unklarer Validität“. Das ist aus ärztlicher und aus Patientensicht in keiner Weise nachvollziehbar. Bei diesen Patienten werden komplette Remissionen erzielt, d. h. dieses Patienten werden krankheitsfrei. Im Erleben von Patient und Arzt ist das möglichst lange Bestehen dieser Remission ebenfalls ein hoher Wert, reflektiert durch die progressionsfreie Überlebenszeit. Auch dieser Wert wird methodisch im G-BA Wert nicht abgebildet.</p>	<p>Eine komplette Remission verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist patientenrelevant. Der Endpunkt "Komplette Remission" ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Für das Erreichen einer kompletten Remission war entsprechend der dargelegten Operationalisierung in den Studien SG035-0003 und SG035-0004 u.a. gefordert, dass alle krankheitsbedingten Symptome abgeklungen waren¹¹. Daher ist dieser Endpunkt lediglich für Patienten, die vor Studienbeginn eine eindeutig krankheitsbedingte Symptomatik wie B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust > 10 %), tastbare Lymphknotenschwellung, tastbare Vergrößerung von Leber und/oder Milz aufwiesen, patientenrelevant. Für Patienten, die zu Studienbeginn keine krankheitsbedingte Symptomatik aufwiesen, erfolgt die Beurteilung der Remission allein mittels bildgebender Verfahren. Da das Ansprechen einer Therapie somit nicht in jedem Fall mit einer Veränderung der krankheitsbedingten Symptomatik einhergeht, ist für die Population ohne zugrunde liegende Symptomatik die Aussagekraft dieses Endpunktes zum Zusatznut-</p>

¹¹ Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25 (5): 579-86.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zen fraglich. 34 % der Patienten der Studie SG035-0003 erreichten eine komplette Remission (95 %-KI: 25,2; 44,4), sowie 59 % der Studie SG035-00048 (95 %-KI: 45; 71). Zur Beurteilung des Ausmaßes dieses Effektes wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein historischer Vergleich durchgeführt. Dieser historische Vergleich auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien/Fallserien weist jedoch methodische Mängel auf. Zum einen beschränkt sich die Auswahl der Studien/Fallserien für den historischen Vergleich gegenüber den in der der Studie SG035-0003 beobachteten Effekten auf Interventionen mit dem Wirkstoff Gemcitabin. Zum anderen ist das in den Studien/Fallserien betrachtete Patientenkollektiv sehr heterogen und somit nicht valide vergleichbar. Des Weiteren wurde nicht angegeben, mit welcher Identifikationsmethode die Studien/Fallserien für den historischen Vergleich identifiziert wurden, so dass von einer nicht-systematischen Übersicht auszugehen ist. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass relevante und verfügbare Daten bei diesen historischen Vergleichen unberücksichtigt geblieben und die Effekte hinsichtlich Remission krankheitsbedingter Symptome eventuell unterschätzt sind. Insgesamt kann somit auf der Grundlage des Endpunktes „Komplette Remission“ keine Aussage zur Quantifizierung des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 2. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens.</p>	
	<p>4. 3. Häufigkeit der Erkrankung</p> <p>Exakte Daten zu den Indikationen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hodgkin Lymphom, Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation - Hodgkin Lymphom, Rezidiv / Refraktarität und für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet - systemisches anaplastisch großzelliges Lymphom, Rezidiv / Refraktarität nach Standardchemotherapie <p>liegen für Deutschland nicht vor. Die Berechnungen des IQWiG einschl. der Anmerkungen zu den Schätzungen des pharmazeutischen Unternehmers sind nachvollziehbar.</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom IQWiG angegebenen Patientenzahlen (G12-15) zugrunde. Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebene Patientenzahl der Zielpopulation liegt innerhalb dieser Spanne. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.</p> <p>So beruht die Angabe im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Patienten, die als Zweitlinientherapie keine ASCT erhalten und danach ein rezidiertes/refraktäres Hodgkin-Lymphom erleiden (b), auf Annahmen des pharmazeutischen Unternehmers. Da die aktuell verfügbaren Daten zur Indikation Hodgkin-Lymphom eine zuverlässige Bestimmung der Anzahl der Patienten, für die nach 2 vorangegangenen Therapien eine ASCT oder Kombinationschemotherapie keine Behandlungsoption darstellt, nicht zulässt, konnte die Anzahl der Patienten für diese Therapiesituation nicht separat dargestellt werden.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Bewertung durch die DGHO</p> <p>Brentuximab Vedotin stellt ein neues, zielgerichtetes Medikament dar, das bereits in der Phase I Studie erhebliche Wirksamkeit bei intensiv vorbehandelten CD30-positiven Hodgkin Lymphom (HL) Patienten gezeigt hat [12]. Die in den beiden Phase II Zulassungsstudien bei ebenfalls intensiv vorbehandelten HL und ALCL Patienten berichteten hervorragenden Ansprechraten weist Brentuximab Vedotin bei diesen Erkrankungen als die bisher effektivste berichtete Monotherapie aus. Vor allem muss die ausgezeichnete Verträglichkeit von Brentuximab gesehen werden, die bei intensiv vorbehandelten Patienten nur zu sehr wenigen schweren Toxizitäten führte. Die ambulant durchführbare Therapie ist für die Patienten ein weiteres Element der Lebensqualität. Nur eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin ermöglicht nicht wenigen Patienten, mit Aussicht auf Erfolg autolog oder allogene transplantiert zu werden. Neben einer in kurativer Absicht durchzuführenden Transplantation erlaubt das Medikament älteren und komorbiden Patienten ein Weiterleben über Monate bis Jahre bei guter Lebensqualität. Damit stellt Brentuximab Vedotin aus Sicht der DGHO ein innovatives neues Medikament dar, das in der zugelassenen Indikation eine erhebliche Erweiterung unseres therapeutischen Arsenal darstellt.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse kommt der G-BA ausgehend von der Zulassung und den in den Studien (insbesondere Studien SG035-0003/SG035-0004) beobachteten erwünschten und unerwünschten Wirkungen, sowie unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen, der mündlichen Anhörung als auch unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Fuchs M, Greil R, Lohri A, Engert A: Hodgkin Lymphom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Juni 2012. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/hodgkin-lymphome>
2. Engert A, Plütschow A, Eich HT et al.: Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 363:640-652, 2010. DOI: [10.1056/NEJMoa1000067](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000067)
3. Engert A, Haverkamp H, Kobe C et al.: Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomized, open-label phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 379:1791-1799, 2012. DOI: [10.1016/S0140-6736\(11\)61940-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61940-5)
4. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M et al. 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* 116:3418-3425, 2010. DOI: [10.1182/blood-2010-02-270785](https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-270785)
5. Sibon D, Fournier M, Brière J et al.: Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte trials. *J Clin Oncol* 30:3939-3946, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2012.42.2345](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.2345)
6. Schwab U, Stein H, Gerdes J et al.: Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Sternberg-Reed cells of Hodgkin's disease on a subset of normal lymphoid cells. *Nature* 299:65-67, 1982. PMID: [7110326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7110326/)
7. Engert A, Burrows F, Jung W et al.: Evaluation of ricin A chain-containing immunotoxins directed against the CD30 antigen as potential reagents for the treatment of Hodgkin's disease. *Cancer* 50:84-88, 1990. PMID: [2152774](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2152774/)
8. Younes A, Gopal A, Smith SE et al.: Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 30:2183-2189, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.38.0410](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.0410)
9. Pro B, Advani T, Brice P et al.: Brentuximab Vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 30:2190-2196, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.38.0402](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.0402)
10. Rothe A, Sasse S, Goergen H et al.: Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30+ hematologic malignancies: the German Hodgkin Study Group experience. *Blood* 120: 1470-1472, 2012. DOI: [10.1182/blood-2012-05-430918](https://doi.org/10.1182/blood-2012-05-430918)
11. Sasse S, Rothe A, Goergen H et al.: Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with transplant-naïve relapsed/refractory Hodgkin Lymphoma. *Leuk Lymphoma*, Epub Feb 13, 2013. DOI: [10.3109/10428194.2013.775434](https://doi.org/10.3109/10428194.2013.775434)
12. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP et al.: Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med* 363:1812-1821, 2010. DOI: [10.1056/NEJMoa1002965](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002965)

5.4 Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	<< 19.03.2013 >>
Stellungnahme zu	<< <i>Brentuximabvedotin</i> >>
Stellungnahme von	<< <i>medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</i> >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Christoph Erdmann

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In der Palliation werden den Patienten zur Symptomkontrolle Therapien angeboten.	Diese Ausführung hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnahme Nutzenbewertung Brentuximabvedotin

In der Therapie des Hodgkin Lymphoms sollte immer individuell entschieden werden, ob ein kuratives Therapiekonzept möglich ist. Gerade die nebenwirkungsbelastenden Hochdosis schemata können nicht allen Patienten zugemutet werden. Hier kann es eine Strategie sein, eine palliative Chemotherapie zur Symptomkontrolle anzubieten.

Häufig kann mit dieser noch eine befriedigende Palliation (Linderung der Beschwerden, Verbesserung der Lebensqualität), z.T. sogar eine partielle Remission erreicht werden. Zur Auswahl stehen mehrere Monotherapie, die ggf. Durch eine Kortikosteroidtherapie ergänzt werden können: Gemcitabin, Vinorelbin, Vinblastin, Idarubicin oder Etoposid. Eine Phase-II-Studie prüfte Gemcitabin als Palliativchemotherapie. Es wurden insgesamt 23 Patienten mit multiplen Vortherapien eingeschlossen. Die Ergebnisse zeigten eine Ansprechrate von 39%, darunter 9% komplette Remissionen und 30% partieller Remissionen (Santoro et al. 2000).

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. H.-J. Schmoll, K. Höffken, K. Possinger – Kompendium Internistische Onkologie, Standards in Diagnostik und Therapie, Teil 2 - Therapiekonzepte maligner Tumoren, 4. Auflage
2. Santoro A et al. (2000) Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: results of a multicenter phase II study. J Clin Oncol 18:2615-2619

5.5 Stellungnahme der Uniklinik Köln, Klinik für Innere Medizin I

Datum	21.03.2013
Stellungnahme zu	Brentuximab Vedotin / Adcetris
Stellungnahme von	Univ.-Prof. Dr. Dr. h. c. Andreas Engert Chairman der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG) Univ.-Prof. Dr. Peter Borchmann Sekretär der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG) Uniklinik Köln, Klinik für Innere Medizin I, Kerpener Str. 62, 50937 Köln

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>hiermit möchten wir Ihnen in unserer Funktion als Chairman und Sekretär der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (German Hodgkin Study Group, GHSG) eine Stellungnahme zu Ihrer initialen Nutzenbewertung von Adcetris (2012-12-01-D-037_G-BA.pdf) zukommen lassen.</p> <p>Zum Hintergrund: Die GHSG ist eine der international führenden Studiengruppen beim Hodgkin Lymphom; unsere Gruppe wurde vor über 30 Jahren gegründet und hat mittlerweile etwa 20.000 Hodgkin Patienten in verschiedenen klinischen Studien behandelt. Etwa 80% unserer Patienten wurden in Deutschland rekrutiert; insgesamt nehmen mittlerweile fünf europäische Länder an den GHSG Studien teil. Wir haben maßgeblich die Therapie dieser malignen Erkrankung beeinflusst, an der vor allem junge Erwachsene erkranken. Trotz einer initialen Heilungsrate von über 80% in Deutschland versterben leider viele Überlebende an therapieinduzierten Spätschäden als Folge der Strahlen- und Chemotherapie. Des Weiteren ist die Behandlung gerade älterer Patienten oder derjenigen im Rezidiv nach wie vor unbefriedigend. Deshalb</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>besteht eine dringende Notwendigkeit, weniger nebenwirkungsreiche Substanzen für das Hodgkin Lymphom zu entwickeln.</p> <p>Vor diesem Hintergrund haben wir die klinische Entwicklung des Antikörper-Drug Konjugates (ADC) Brentuximab Vedotin mit großem Interesse verfolgt. Bereits in der Phase I Dosisfindungsstudie zeigte sich eine deutliche Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin bei stark vorbehandelten refraktären Hodgkin Lymphom Patienten und anderen CD30-positiven malignen Erkrankungen (1). Die danach durchgeführte Zulassungsstudie beim Hodgkin Lymphom rekrutierte Patienten im Rezidiv nach vorhergehender Hochdosis-Chemotherapie. Für diese Patienten gab es bisher keine zugelassene Therapie und in der Regel ausschließlich palliativ ausgerichtete Behandlungsversuche. Aufgrund der geringen Patientenzahl in diesem Setting war eine nicht-randomisierte Studie von fast allen Meinungsführern befürwortet worden.</p> <p>Die Ihnen zur Prüfung vorgelegten Unterlagen beinhalten die Ergebnisse dieser Studie. Insgesamt wurden 102 Patienten eingeschlossen, von denen 96% auf die Therapie ansprachen. Der Anteil kompletter und partieller Remissionen (CR und PR) betrug 75% wobei 34% der Patienten eine komplette Remission erreichten (2). Damit ist Brentuximab Ve-</p>	<p>Die "Objektive Ansprechrate" (ORR) war der primäre Endpunkt der Studien SG035-0003 und SG035-0004. Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus der Summe der beiden Endpunktkategorien „Anteil der Patienten mit partieller Remission“ sowie „Anteil der Patienten mit kompletter Remission zusammensetzt.“ Der Endpunkt wurde</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dotin mit Abstand die effektivste Einzelsubstanz in der Behandlung von Patienten mit Hodgkin Lymphom. Überraschend war die ausgezeichnete Verträglichkeit mit nur wenigen Grad 3 oder 4 Toxizitäten (4). Die Ergebnisse wurden in der Zulassungsstudie für Patienten mit systemischen Anaplastic Large Cell Lymphoma (sALCL) noch übertroffen und lagen bei insgesamt 86% CR und PR (3). Aufgrund dieser beiden klinischen Studien wurde Brentuximab Vedotin als Adcetris zunächst in August 2011 durch die US-amerikanische FDA und im Oktober 2012 durch die EMA für die Behandlung von Hodgkin Patienten im Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation oder zwei vorhergehenden Chemotherapien bzw. beim sALCL nach einer vorhergehenden Chemotherapie zugelassen.</p>	<p>für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, da keine patientenrelevante Operationalisierung eingesetzt wurde und die Erhebung dieses Endpunktes ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erfolgte.</p> <p>Eine komplette Remission verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist patientenrelevant. Der Endpunkt "Komplette Remission" ist ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Für das Erreichen einer kompletten Remission war entsprechend der dargelegten Operationalisierung in den Studien SG035-0003 sowie SG035-0004 u.a. gefordert, dass alle krankheitsbedingten Symptome abgeklungen waren¹². Daher ist dieser Endpunkt lediglich für Patienten, die vor Studienbeginn eine eindeutig krankheitsbedingte Symptomatik wie B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust > 10 %), tastbare Lymphknotenschwellung, tastbare Vergrößerung von Leber und/oder Milz aufwiesen, patientenrelevant. Für Patienten, die zu Studienbeginn keine krankheitsbedingte Symptomatik aufwiesen, erfolgt die Beurteilung der Remission allein mittels bildgebender Verfahren. Da das Ansprechen einer Therapie somit nicht in jedem Fall mit einer Veränderung der krankheitsbedingten Symptomatik einhergeht, ist für die Population ohne zugrunde liegende Symptomatik die Aussagekraft dieses Endpunktes zum Zusatznutzen fraglich. 34 % der Patienten der Studie SG035-0003 erreichten eine komplette Remission (95 %-KI: 25,2; 44,4), 59 % der Studie SG035-0004 (95 %-KI: 45; 71). Zur Beurteilung des Ausmaßes dieses Effektes</p>

¹² Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25 (5): 579-86.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein historischer Vergleich durchgeführt. Diese historische Vergleiche auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer identifizierten Studien/Fallserien weisen jedoch methodische Mängel auf. Zum einen beschränkt sich die Auswahl der Studien/Fallserien für den historischen Vergleich in der Indikation „rezidierte / refraktäre CD 30+ Hodgkin-Lymphome nach autologer Stammzelltransplantation“ auf Interventionen mit dem Wirkstoff Gemcitabin. Zum anderen ist das in den Studien/Fallserien betrachtete Patientenkollektiv sehr heterogen und somit nicht valide vergleichbar. Des Weiteren wurde nicht angegeben, mit welcher Identifikationsmethode die Studien/Fallserien für den jeweiligen historischen Vergleich identifiziert wurden, so dass von nicht-systematischen Übersichten auszugehen ist. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass relevante und verfügbare Daten bei diesen historischen Vergleichen unberücksichtigt geblieben und die Effekte hinsichtlich Remission krankheitsbedingter Symptome eventuell unterschätzt sind. Des Weiteren wiesen nur 6 % der Patienten aus den Kontrollstudien, die für den historischen Vergleich in der Indikation „Behandlung rezidivierter / refraktärer anaplastischer großzelliger Lymphome“ herangezogen wurden, tatsächlich systemische anaplastische großzellige Lymphome auf. Insgesamt kann somit auf der Grundlage des Endpunktes „Komplette Remission“ keine Aussage zur Quantifizierung des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der durch den gemeinsamen Bundesausschuss erstellten frühen Nutzenbewertung von Adcetris finden sich aus klinischer Sicht eine Reihe von Missverständnissen oder Fehldeutungen, auf die wir wie folgt eingehen möchten:</p> <p>1. Nicht-randomisierte Studie, Gesamtüberleben</p> <p>Bei beiden zur Zulassung eingereichten Therapiestudien handelt es sich um nicht-randomisierte Studien. Selbstverständlich hätte hier eine prospektiv randomisierte Studie eine bessere Einschätzung der Therapieverbesserung durch Adcetris ermöglicht. Zu bedenken ist jedoch, dass insgesamt die Zahl rezidivierter Hodgkin Patienten sehr gering ist und dadurch eine prospektiv randomisierte Studie in diesem Kollektiv nur sehr schwer realisierbar erschien. Bisher gibt es weltweit in diesem Patientenkollektiv in der Tat keine einzige prospektiv randomisierte klinische Studie. In der Regel haben Ho-</p>	<p>In der Studie SG035-0003 wurde der Endpunkt "Gesamtüberleben" als sekundärer Endpunkt erhoben. Zum primären Analysezeitpunkt (16. September 2010) waren 13 der 102 Patienten verstorben. Das mediane Gesamtüberleben, geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methodik, wurde innerhalb der Beobachtungszeit nicht erreicht. Zusätzlich erfolgten im Oktober 2011 sowie April 2012 weitere Analysen. Zum Zeitpunkt der zweiten Analyse waren 36 Patienten verstorben, der Kaplan-Meier-Schätzer für das mediane Gesamtüberleben lag zu diesem Zeitpunkt bei 27 Monaten (95 %-KI: 23,9, --). Zum dritten Analysezeitpunkt (2. April 2012) waren 40 Patienten verstorben, der Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane Überlebenszeit wurde zum Zeitpunkt dieser Analyse nicht erreicht (95 %-KI: 27; --). Zur Beurteilung des Ausmaßes dieses Effektes wurde</p>

<p>dgkin Patienten eine extrem schlechte Prognose, wenn sie nach autologer Stammzelltransplantation rezidivieren und bereits mehrere Vortherapien erhalten haben. Daher sind bisher für die meisten betroffenen Patienten nur palliative Therapieansätze in Betracht gekommen. Vor diesem Hintergrund sind die beschriebenen Ansprechraten von 96%, die Rate kompletter und partieller Remissionen von 75% sowie die Rate an kompletten Remissionen von 34% äußerst ungewöhnlich und bisher von keiner anderen Monosubstanz in diesem Patientenkollektiv berichtet worden. Das regelmäßige Update dieser Studie bestätigt zudem einen klaren Zusammenhang zwischen Ansprechraten, PFS und Gesamtüberleben. Im letzten Update der betreffenden SGN-0003 Studie wurde beispielsweise ein Gesamtüberleben von 89% nach einem Jahr und 65% nach zwei Jahren berichtet (5).</p>	<p>vom pharmazeutischen Unternehmer ein historischer Vergleich auf Basis verschiedener Phase-II-Studien und retrospektiver Analysen von Fallberichten durchgeführt. Die Angaben zum Gesamtüberleben lagen hierbei zwischen 11 Monaten und 3,5 Jahren. Somit liegen gegenüber der geschätzten medianen Überlebenszeit von 27 Monaten unter einer Behandlung mit Brentuximabvedotin (Studie SG035-0003) Angaben vor, die sowohl einen Vorteil als auch einen Nachteil von Brentuximabvedotin hinsichtlich der Überlebensdauer erkennen lassen. Dieser historische Vergleich ist jedoch mit zahlreichen Limitationen versehen. So wurden zum einen nur Studien oder Fallserien herangezogen, bei denen der Wirkstoff Gemcitabin bzw. Kombinationstherapien mit diesem Wirkstoff als Intervention angewendet wurden, weitere Interventionen blieben unberücksichtigt. Des Weiteren ist das Patientenkollektiv der herangezogenen retrospektiven Studien/Fallserien sehr heterogen und schließt nicht ausschließlich Patienten ein, die zuvor eine autologe Stammzelltransplantation erhalten haben, wie es der Zulassung von Brentuximabvedotin entspricht. Eine weitere Limitation besteht in der nicht-standardisierten Erhebung der Daten und Häufigkeit der Nachbeobachtung der Patienten aus der retrospektiven Erhebung der Daten zum Gesamtüberleben bzw. Postprogression Survival (PPS) aus einem internationalen Patientenregister¹³. Der pharmazeutische Unternehmer liefert keine Angaben, mit welcher Identifikationsmethode diese Studien und Fallserien für den historischen Vergleich ermittelt wurden. Es handelt sich um eine nicht systema-</p>
--	--

¹³ Arai et al. Defining a Hodgkin Lymphoma Population for Novel Therapeutics after Relapse from Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. *Journal of Clinical Oncology. Leuk Lymphoma*. 2013 Apr 26. [Epub ahead of print] (doi:10.3109/10428194.2013.798868)

tische Übersicht, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass relevante und verfügbare Daten bei diesem historischen Vergleich unberücksichtigt geblieben sind und der Effekt hinsichtlich des Gesamtüberlebens eventuell unterschätzt wird. Auch die EMA führt in ihrem Bewertungsbericht¹⁴ zu Brentuximabvedotin aus, dass die vorliegenden Daten mindestens vergleichbar mit den historischen Kontrollen, möglicherweise besser sind, eine eindeutige Schlussfolgerung jedoch nicht möglich ist. Des Weiteren ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse des historischen Vergleichs auf den heutigen Versorgungsstand fraglich, da in Deutschland ein hoher Standard der begleitenden supportiven Maßnahmen und der generellen Versorgung der Hodgkin-Erkrankung, der sich in den vergangenen Jahren weiter verbessert hat, vorliegt. Dies führt zu einer Verzerrung der Interpretierbarkeit der Ergebnisse zur Mortalität, da eine Vergleichbarkeit der Versorgungssituation von 1990 bis 2000, wie sie für den vorgelegten historischen Vergleich überwiegend zugrunde gelegt wurde, gegenüber der heutigen nicht mit hinreichender Sicherheit gegeben ist. Darüber hinaus wiesen die Patienten der Studie SG035-0003 einen ECOG-Status von 0 oder 1 auf. Patienten mit rezidierten oder refraktären Hodgkin-Lymphomen, die bereits eine ASCT erhalten haben, weisen möglicherweise jedoch einen ungünstigeren ECOG-Status auf.

In der Gesamtbetrachtung dieser Aspekte ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin für den Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund der methodischen Limitationen des historischen Vergleichs, der Unsicherheit der Datenlage sowie der Heterogenität

¹⁴ Assessment report brentuximab vedotin (adcetris) EMEA/H/C/002455; Seite 92; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002455/WC500135054.pdf

und Widersprüchlichkeit der Daten zum Gesamtüberleben aus dem historischen Vergleich auf Basis der vorliegenden Daten für Patienten mit rezidivierten bzw. refraktären CD30+ Hodgkin-Lymphomen und die mindestens eine autologe Stammzelltransplantation als Vortherapie erhalten haben, nicht quantifizierbar.

Für Patienten mit rezidivierten bzw. refraktären CD30+ Hodgkin-Lymphomen, die mindestens 2 vorangegangene Therapien erhalten haben, und für die eine Kombinationschemotherapie oder autologie Stammzelltransplantation keine Behandlungsoption darstellt (ASCT-naive Patienten), liegen keine Daten zum Gesamtüberleben vor. Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens können somit für diese Patientenpopulation für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht getroffen werden.

In der Studie SG035-0004 wurde der Endpunkt "Gesamtüberleben" als sekundärer Endpunkt erhoben. Zum Analysezeitpunkt waren 19 der 58 Patienten verstorben. Das mediane Gesamtüberleben, geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methodik, wurde innerhalb der Beobachtungszeit nicht erreicht. Das geschätzte Gesamtüberleben nach 12 Monaten betrug 70 % (95 %-KI: 59; 82). Die Kaplan-Meier-Kurve deutet darauf hin, dass nach ca. 15 Monaten ein Plateau erreicht ist, d.h. keine weiteren Todesfälle auftreten. Es ist zu beachten, dass die Fallzahl der Studie sehr klein ist und darüber hinaus nicht für alle Patienten Überlebensdaten für einen Beobachtungszeitraum von 15 oder mehr Monaten vorliegen. Von der EMA werden weitere Daten zum Gesamtüberleben gefordert sobald diese vorliegen. Eine Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin zum patientenrelevanten Endpunkt "Gesamtüberleben" ist aufgrund der Unsicherheit der Datenlage somit auch für Patienten mit rezidivierten / refraktären anaplastischen großzelligen Lymphomen nicht möglich.

Die Nebenwirkungen werden in der Gesamtschau als für die Pati-

		<p>enten bedeutend, aber insbesondere unter Berücksichtigung der vorliegenden Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen überwiegend als kontrollierbar und behandelbar eingestuft. Valide Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse können jedoch auf der Grundlage der vorliegenden Daten aufgrund fehlender Angaben zur Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse, fehlender Langzeitdaten zur Sicherheit, der geringen Patientenzahl sowie der Limitation der fehlenden Kontrollgruppe nicht getroffen werden. Auch die EMA adressiert im Bewertungsbericht den Mangel an Daten zur langfristigen Sicherheit und fordert die Nachreichung entsprechender Daten zur Langzeitsicherheit einer Therapie mit Brentuximabvedotin.</p>
	<p>2. Komplette Remission</p> <p>Bei der Bewertung der kompletten Remission bezieht sich der G-BA auf die Publikation von Cheson et al aus dem JCO 2007 (4). Bei dieser Publikation handelt es sich um die Standardreferenz zur Remissionsbeurteilung von Patienten mit malignen Lymphomen. Leider liegen in der Einschätzung des Endpunktes kompletter Remission (CR) durch den G-BA offensichtlich einige Missverständnisse vor. Hier wird auf Seite 54 ausgeführt: „Für Patienten, bei denen vor Therapiebeginn keine messbaren Krankheitssymptome vorlagen (B-Symptomatik, tastbare Lymphknotenschwellung, tastbare Vergrößerung von Leber und/oder Milz) beruht die Methodik zur Ermittlung der CR in erster Linie auf der Auswertung bildgebender Verfahren (PET, CT) und ist daher als Surrogat aufzufassen. Es ist darauf hinzuweisen, dass das Ansprechen einer Therapie in die-</p>	<p>Siehe hierzu Ausführungen zum Endpunkt Komplette Remission auf Seite 143 ff.</p>

sem Falle nicht mit einer Änderung krankheitsbedingter Symptomatik einhergeht, die Patientenrelevanz in dieser Population ist somit fraglich. Als Patientenrelevant ist der Endpunkt daher lediglich in der Subgruppe der Patienten mit eindeutig krankheitsbedingter Symptomatik vor Therapie anzusehen...“. Aus unserer Sicht ist dies eine falsche Interpretation der beschriebenen Definition vor, da, wie der G-BA auf Seite 32 selbst ausführt, eine komplette Remission nur bei vollständigem Verschwinden aller klinisch nachweisbaren Krankheitssymptome und initialem Befall besteht („complete disappearance of all detectable clinical evidence of disease and disease-related symptoms if present before therapy“). Bei der Beurteilung des Therapieansprechens werden also natürlich sowohl bildgebende Maßnahmen als auch die klinische Symptomatik des Patienten einbezogen. Insofern ist diese artifizielle Reduktion der beurteilbaren Patienten und der erreichten Remissionen nicht nachvollziehbar und vor allem nicht durch die vorhandene Literatur belegt.

3. PFS

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) und ereignisfreies Überleben (EFS) werden durch den G-BA als nicht-valide Surrogatparameter für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamt-Mortalität eingestuft. Zur Begründung wird aufgeführt, dass es sich um kombinierte Endpunkte handelt. Gerade bei malignen Erkrankungen ist allerdings das progressionsfreie Überleben von aller-

Das mediane progressionsfreie Überleben (Studie SG035-0003) betrug 25,1 Wochen (95 %-KI: 21,9; 39,1), bzw. 14,3 Monate (Studie SG035-0004; 95 %-KI: 6,9; --). Das ereignisfreie Überleben lag bei 29 Wochen (Studie SG035-0003; 95 %-KI: 23,9; 38,3) sowie in Studie SG035-0004 bei 6,7 Monaten (95 %-KI: 4,2; 9,5). Bei diesen Endpunkten handelt es sich um kombinierte Endpunkte, die sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzen. Die Morbiditätskomponenten (z. B. Krankheitsprogres-

größter klinischer Bedeutung, da es sich durch eine Progression der Erkrankung oder Tod jeglicher Ursache definiert. Bei beiden Parametern handelt es sich um die wichtigsten patientenrelevanten Endpunkte, da neben der Effektivität auch die Sicherheit einer Therapie erfasst wird. Das PFS wird in nahezu allen klinischen Studien für Patienten mit malignen Lymphomen als wichtigster Endpunkt berichtet, wobei die Definition in der bereits erwähnten Arbeit von Cheson et al aus dem Jahre 2007 (4) verwendet wird. Insofern ist die Negierung des PFS durch den G-BA aus unserer Sicht praxisfern und zeigt ein unzureichendes Verständnis für die Durchführung und Beurteilung klinischer Studien von Patienten mit malignen Lymphomen.

4. Sicherheit von Brentuximab Vedotin

Sämtliche bisher mit Brentuximab Vedotin durchgeführten klinischen Studien inklusive der beiden Phase II Zulassungsstudien zeigen ein günstiges Nutzen-Risiko Profil für Brentuximab Vedotin im Vergleich zu anderen Therapien bei einem ähnlichen Patientenkollektiv. Die häufigste beobachtete Nebenwirkung ist eine hämatologische Toxizität. In der SGN035/0003 Studie zeigten insgesamt 22% der 102 behandelten Patienten eine Grad 3 oder 4 Neutropenie, wobei der überwiegende Anteil Grad 3 Neutropenien betraf.

sion) stellen Surrogatendpunkte dar oder sind aufgrund ihrer Operationalisierung oder unvollständiger Ergebnisdarstellung der Einzelkomponenten nicht abschließend hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens beurteilbar. Für das PFS wurde darüber hinaus ein intraindividueller Vergleich durchgeführt, in dem für jeden Patienten die progressionsfreie Überlebenszeit unter Brentuximabvedotin ins Verhältnis zur Dauer des PFS unter der vorangegangenen Therapie gesetzt wurde. Da jedoch die Erhebung des PFS vor der Studie unklar ist, ist eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich des intraindividuellen PFS nicht möglich.

Insgesamt kann somit auf der Grundlage der Endpunkte PFS und EFS keine Aussage zur Quantifizierung des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.

In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber insbesondere unter Berücksichtigung der vorliegenden Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen überwiegend als kontrollierbar und behandelbar eingestuft. Valide Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse können jedoch auf der Grundlage der vorliegenden Daten aufgrund fehlender Angaben zur Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Ereignisse, fehlender Langzeitdaten zur Sicherheit, der geringen Patientenzahl sowie der Limitation der fehlenden Kontrollgruppe nicht getroffen werden. Auch die EMA adressiert im Bewertungsbericht den Mangel an Daten zur langfris-

Dieses ist, wie auch die 8% Grad 3 Thrombozytopenien eine als moderat einzustufende Nebenwirkung bei derartig intensiv vorbehandelten Patienten. Im Vergleich zu der einzigen bisher berichteten Therapie mit einem annähernd effizienten Ergebnis, der Kombination aus Gemzitabin, Vinorelbine und liposomalem Doxorubicin (GVD), das bei einem ähnlichen Patientenkollektiv bei insgesamt 91 eingeschlossenen Patienten ein Gesamtansprechen von 70% mit 19% kompletten Remissionen erreicht, zeigten sich bei transplantierten Patienten 51% Grad 3 und 4 Neutropenien (24% Grad 4) sowie 43% Grad 3 und 4 Thrombozytopenien. Bei den vortransplantierten Patienten hatten 81% eine Grad 3 oder 4 Toxizität (bei 27% Grad 4) (6). Das event-free Survival der Patienten im Rezidiv nach autologer Transplantation bei 2 Jahren lag deutlich unter 20%.

Bezüglich der peripheren Neuropathien, die mit Brentuximab Vedotin beobachtet werden, ist die Einordnung im Vergleich zu ähnlichen Substanzen bei diesem mit Vinca-Alkaloiden intensiv vorbehandelten Patientenkollektiv sehr wichtig. In den Studien SGN-35/0003 bzw. 0004 wurden bei insgesamt 47 bzw. 41% der behandelten Patienten eine periphere sensorische Neuropathie beobachtet. Hierbei hatten 8 bzw. 12% der Patienten eine Grad 3 Toxizität; eine Grad 4 Neuropathie wurde nicht beobachtet. Selbst bei wesentlich weniger intensiv vorbehandelten Patienten wurden zwischen 61 und 67% Neuropathien berichtet, darunter bis zu 31% Grad 3 (7-9).

tigen Sicherheit und fordert die Nachreichung entsprechender Daten zur Langzeitsicherheit einer Therapie mit Brentuximabvedotin.

In diesem Zusammenhang muss betont werden, dass in den Phase 2 Studien mit Brentuximab Vedotin bereits 23% der Patienten eine vorbestehende periphere Polyneuropathie in der Studie 0003 angaben. Dieser Anteil betrug 28% in der 0004 Studie. Aus den eigenen Erfahrungen mit mehr als 50 mit Brentuximab Vedotin am Universitätsklinikum Köln behandelten Patienten können wir die ausgezeichnete Verträglichkeit dieser Substanz in einem sehr intensiv vorbehandelten Patientenkollektiv nur nachdrücklich bestätigen. Die Therapie ist nahezu komplikationslos ambulant applizierbar und die periphere Neuropathie tritt nur in Einzelfällen in moderater Ausprägung auf und ist durch geringgradige Therapieverschiebungen oder Dosisreduktion wie vom Hersteller vorgeschlagen fast ausnahmslos ohne Abbruch der Therapie kontrollierbar.

5. Vergleichbarkeit von Brentuximab Vedotin

Bei Brentuximab Vedotin handelt es sich um ein neues, zielgerichtetes Antikörper-Drug Konjugat, das für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom und sALCL die bisher mit Abstand wirksamste Einzelsubstanz bei der Behandlung intensiv vorbehandelter Patienten darstellt. Obwohl für den Zulassungsprozess keine prospektiv randomisierten Studien durchgeführt wurden, wurde Brentuximab Vedotin sowohl durch die amerikanische FDA als

Siehe Ausführungen auf Seite 143-152

auch die europäische EMA zur Behandlung von rezidivierten oder refraktären Patienten zugelassen. Die Zulassung basiert auf der bisher einzigartigen Effektivität und Sicherheit der Substanz in der Monotherapie mit insgesamt 75% partiellen und kompletten Remissionen beim rezidivierten und refraktären Hodgkin Lymphom und einer Ansprechrate von 86% beim sALCL. Mit 33 bzw. 59% wurde zudem eine hohe Rate kompletter Remissionen bei zuvor in der Regel intensiv vorbehandelten bzw. refraktären Patienten beobachtet. Die beobachteten Raten für Tumorkontrolle (PFS) und Overall Survival sind erheblich besser als sämtliche bisher für dieses Patientenkollektiv berichteten Ergebnisse mit Einzelsubstanzen oder Kombinationstherapien. Auch im patienteninternen Vergleich des PFS zwischen der letzten Chemotherapie und dem mit Brentuximab Vedotin erreichten PFS zeigt sich die Überlegenheit von Brentuximab Vedotin. In der 0003 Studie beim rezidivierten und refraktären Hodgkin Lymphom wurde mit der letzten Chemotherapie nach autologer Transplantation ein PFS von 4,1 Monaten beobachtet; im Vergleich dazu betrug das PFS mit Brentuximab Vedotin 7,8 Monate (HR 0,41). Beim sALCL waren es 5,9 Monate mit der letzten Chemotherapie und 14,3 Monate mit Brentuximab Vedotin (HR 0,48).

Brentuximab Vedotin ist für die wenigen und in der Regel jungen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Hodgkin Lymphom so-

<p>wie für die noch selteneren rezidierten Patienten mit sALCL die bisher einzige verfügbare Substanz, die in einer zuvor klar palliativen Behandlungssituation noch die Möglichkeit einer langfristigen Remission eröffnet. Insofern würde durch die stark formalisierte Bewertung dieser Substanz durch den G-BA deutschen Patienten die Möglichkeit genommen, mit Brentuximab Vedotin behandelt zu werden. Aus ärztlicher Sicht wäre dies eine tragische und unverständliche Situation, denn der Nutzen dieser Substanz ist evident.</p>	<p>Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V). § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p> <p>Entscheidungsrelevant ist in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation die fehlende Kontrollgruppe in der Studie SG035-0003 und die fehlende Validität der vorgelegten historischen Vergleiche. Damit ist eine quantitative vergleichende Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p>
---	--

Literaturverzeichnis

1. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, Forero-Torres A. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med.* 2010 Nov 4;363(19):1812-21.
2. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30 (18): 2183-9.
3. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, Matous J, Ramchandren R, Fanale M, Connors JM, Yang Y, Sievers EL, Kennedy DA, Shustov A. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 20;30(18):2190-6
4. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25 (5): 579-86.
5. Chen RW et al. Long-Term Survival Analyses of an Ongoing Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstract)* Nov 2012;120(21):A3689.
6. Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, Friedberg JW, Johnson KB, van Besien K, Zelenetz AD, Cheson BD, Canellos GP; Cancer Leukemia Group B. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol.* 2007 Jun;18(6):1071-9.
7. Devizzi L, Santoro A, Bonfante V, Viviani S, Balzarini L, Valagussa P, Bonadonna G. Vinorelbine: an active drug for the management of patients with heavily pretreated Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 1994 Nov;5(9):817-20.
8. Sarris AH, Hagemester F, Romaguera J, Rodriguez MA, McLaughlin P, Tsimberidou AM, Medeiros LJ, Samuels B, Pate O, Oholendt M, Kantarjian H, Burge C, Cabanillas F. Liposomal vincristine in relapsed non-Hodgkin's lymphomas: early results of an ongoing phase II trial. *Ann Oncol.* 2000 Jan;11(1):69-72.
9. Verstappen CC, Koeppen S, Heimans JJ, Huijgens PC, Scheulen ME, Strumberg D, Kiburg B, Postma TJ. Dose-related vincristine-induced peripheral neuropathy with unexpected off-therapy worsening. *Neurology.* 2005 Mar 22;64(6):1076-7.

5.6 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.03.2013
Stellungnahme zu	Brentuximab Vedotin / Adcetris®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allgemein</p> <p>Am 1. März 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Webseite die von ihm erstellte Nutzenbewertung zusammen mit der vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) erstellten Bewertung zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und zu den Therapiekosten für das Orphan-Medikament Brentuximab Vedotin (Adcetris®) von Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG zur Behandlung (i) von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine Kombinations-Chemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt sowie (ii) von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (sALCL) veröffentlicht.</p> <p>Brentuximab Vedotin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Für ASCT-vorthera-pierte Patienten legte der Hersteller die Zulassungsstudie SG035-0003 vor, eine prospektive, einarmige, multizentrische, offene Phase-II-Studie. Für ASCT-naive Patienten stammen die Daten aus einer aggregierten Fallserie, in welcher Patienten aus einzelnen Phase-I-Studien (SG035-0001, SG035-0002, SGN35-007) sowie einer laufenden Studie (TB-BC010088) und</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aus NPP-Fallserien (Named Patient Program) einfließen. Folgende Endpunkte wurden erhoben: Objektive Ansprechrate (ORR), Ansprechdauer (DOR), Komplette Remission (CR), Progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben (OS) sowie explorativ ereignisfreies Überleben (EFS) und Rückgangsrate B-Symptomatik. Daneben wurden auch entsprechende Sicherheitsaspekte erhoben. Für das zweite Anwendungsgebiet, rezidierte oder refraktäre anaplastische großzellige Lymphome wurde vom Hersteller die pivotale Phase-II-Studie SG035-0004 vorgelegt, eine einarmige, offene, multizentrische Studie. Hier wurden folgende Endpunkte erhoben: Objective Response Rate (ORR) gemäß IRF (Independent Review Facility), Duration of Response gemäß IRF, Complete Remission gemäß IRF, Progressionsfreies Überleben gemäß IRF, Gesamtüberleben, Pharmakokinetik sowie Ereignisfreies Überleben (EFS), Rückgang der B-Symptomatik, Level von Plasmazytokinen, Chemokinen, löslichem CD30 und entsprechende Sicherheitsaspekte. Da es sich um einarmige Studien bzw. um eine Fallserie handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Zum Endpunkt Gesamtüberleben wurde vom Hersteller aufgrund des Fehlens von Kontrollarmen ein historischer Vergleich durchgeführt, der allerdings vom G-BA aufgrund seiner Auffassung nach methodischen Unzulänglichkeiten als nicht geeignet für den Vergleich zweier Therapievarianten erachtet wird. PFS und EFS werden vom G-BA als nicht valide Surrogatparameter für die Gesamtmortalität eingestuft. Die Bewertung des G-BA erfolgte somit auf Basis der Endpunkte Morbidität und Nebenwirkungen, da es zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine Daten gab.</p> <p>Der Hersteller beansprucht einen erheblichen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation, für die Brentuximab Vedotin zugelassen ist. Seine Einschätzung begründet er mit dem bislang ungedeckten medizinischen Bedarf, der innovativen, zielgerichteten zytotoxischen Wirkungsweise, den Resultaten der zur Zu-</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lassungsdaten (auch im Kontext historischer Vergleiche), der Konstanz der Effekte auch für Subgruppen mit ungünstiger Prognose, der Unabhängigkeit vom Therapieerfolg (gemessen am PFS) der Vorbehandlung (Intra-individueller Vergleich) sowie der guten Verträglichkeit.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Grundlage der Bewertung sind die Zulassungsstudien. Der Hersteller beansprucht einen beträchtlichen Zusatznutzen. Über das Ausmaß des Zusatznutzens entscheidet der G-BA in seiner noch ausstehenden Beschlussfassung.</p> <p>Dadurch, dass der G-BA allerdings seine Aussage zum Zusatznutzen vorenthalten hat, wird die Stellungnahme zur G-BA-eigenen Bewertung für stellungnahmeberechtigte Akteure deutlich erschwert.</p>	<p>Soweit geltend gemacht wird, dass dem von der Nutzenbewertung betroffenen pharmazeutischen Unternehmer sowie den weiteren Stellungnahmeberechtigten im Vorfeld der Entscheidung keine Möglichkeit eingeräumt worden sei, zu einer Entscheidung über die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens Stellung nehmen zu können, erweist sich dieser Einwand bei näherer Betrachtung als unbegründet. Ausgangspunkt dieser Beurteilung ist der Sinn und Zweck des nach § 35a Abs. 3 Satz 2 iVm § 92 Abs. 3a SGB V durchzuführenden schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens. Nach der Gesetzesbegründung zu § 92 Abs. 3a SGB V dient das Stellungnahmeverfahren in erster Linie dazu sicherzustellen, dass die Sachkenntnis der pharmazeutischen Hersteller, der Apotheker sowie der Sachverständigen der besonderen Therapierichtungen berücksichtigt wird (BT-Drs. 13/7264 S. 64). Das Verfahren dient damit vorrangig dem öffentlichen Interesse, über die Sachkunde der Mitglieder des G-BA hinaus die</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Sachkenntnis Dritter bei der Ermittlung des der Normsetzung zu Grunde liegenden Entscheidungssachverhaltes und zur Erleichterung der vorzunehmenden Abwägungsprozesse einzubeziehen (vgl. LSG Berlin-Brandenburg, Beschluss vom 27.08.2008 – L 7 B 112/07 KA ER). Ausgehend hiervon hat der G-BA mit der konkreten Ausgestaltung der zur Nutzenbewertung von Brentuximabvedotin durchgeführten schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahren dem Sinn und Zweck der §§ 35a Abs. 3 Satz 2 iVm § 92 Abs. 3a und § 7 Abs. 4 AM-NutzenV hinreichend Rechnung getragen. Entsprechend den gesetzlichen Vorgaben hat er in der zur Anhörung gestellten Nutzenbewertung das für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens relevante wissenschaftliche Erkenntnismaterial (Zulassungsstudien) methodengerecht ausgewertet und sich dabei auch eingehend mit der für die Bewertung der therapeutischen Bedeutung des gesetzlich fingierten Zusatznutzens insbesondere erforderlichen Fragestellung der Beeinflussung von patientenrelevanten Endpunkten eingehend befasst. Auf dieser Grundlage wurden sowohl der pharmazeutische Unternehmer als auch die sonstigen an dem Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Personen und Organisationen in zweckentsprechender Weise in die Lage versetzt, zu einer Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin entsprechend den in § 5 Abs. 7 AM-NutzenV festgelegten Quantifizierungsstufen Stellung zu nehmen.</p>
G-BA Bewertung	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassung der Bewertung und Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in Kombination mit Endpunkte und Erhebungsinstrumente und Ergebnisse zum Zusatznutzen</p> <p>Der G-BA gibt in seiner Bewertung an, dass die Endpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS) und Ereignisfreies Überleben (EFS) als nicht valide Surrogatparameter für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtmortalität eingestuft werden. Er führt weiter aus, dass die Endpunkte PFS und EFS kombinierte Endpunkte sind, die sich aus Endpunkten der Bereiche Mortalität und Morbidität zusammensetzen. Für die Kategorie Mortalität wurden diese Endpunkte als nicht validierte Surrogatendpunkte bewertet. In seiner Bewertung wurden diese Endpunkte in der Kategorie Morbidität bewertet, sind jedoch nach Auffassung des vfa aufgrund ihrer Zusammensetzung verschiedener Endpunktkategorien unterschiedlicher Schwere und Relevanz sowie unvollständiger Ergebnisdarstellung zu den Einzelkomponenten in ihrer Patientenrelevanz fraglich und daher für eine Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht geeignet. Dieser Darstellung folgt der vfa nicht. Wenn PFS und EFS als kombinierte Endpunkte definiert wurden, ist durch aus eine Auswertung zur Endpunktkategorie Morbidität möglich, da beide über ihre Surrogatfunktion für Mortalität hinaus eine eigenständige Endpunktqualität als Morbiditätsendpunkte v. a. in der Onkologie besitzen. Der vfa ist der Auffassung, dass diese Endpunkte auswertbar sind und gesetzt den Fall, dass aufgrund ihrer Zusammensetzung Fragen ihrer Relevanz aufgeworfen werden, ihre Aussagekraft abgeschwächt werden kann, nicht jedoch ein vollständiger Ausschluss dieser Endpunkte aus der Bewertung stattfinden sollte, weil dies einer Ignorierung vorhandener Evidenz gleichkommt. In Anbetracht der Tatsache, dass es sich hier um ein Orphan drug handelt und die entsprechenden Studien einarmig bzw. Fallserien sind, ist das Verwerfen der Evidenz, die sich auf die beiden oben genannten Endpunkten stützt, mit dem Verlust durch-</p>	<p>Das mediane progressionsfreie Überleben (Studie SG035-0003) betrug 25,1 Wochen (95 %-KI: 21,9;39,1), bzw. 14,3 Monate (Studie SG035-0004; 95 %-KI:6,9; --). Das ereignisfreie Überleben lag bei 29 Wochen (Studie SG035-0003; 95 %-KI: 23,9; 38,3) sowie in Studie SG035-0004 bei 6,7 Monaten (95 %-KI: 4,2; 9,5).. Bei diesen Endpunkten handelt es sich um kombinierte Endpunkte, die sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzen. Die Morbiditätskomponenten (z. B. Krankheitsprogression) stellen Surrogatendpunkte dar oder sind aufgrund ihrer Operationalisierung oder unvollständiger Ergebnisdarstellung der Einzelkomponenten nicht abschließend hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens beurteilbar. Für das PFS wurde darüber hinaus ein intraindividueller Vergleich durchgeführt, in dem für jeden Patienten die progressionsfreie Überlebenszeit unter Brentuximabvedotin ins Verhältnis zur Dauer des PFS unter der vorangegangenen Therapie gesetzt wurde. Da jedoch die Erhebung des PFS vor der Studie unklar ist, sowie (vor Beginn der Studie SG035-0004) nicht alle Patienten die best verfügbare Behandlung erhielten, ist eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich des intraindividuellen PFS nicht möglich.</p> <p>Insgesamt kann somit auf der Grundlage der Endpunkte</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
aus wichtiger Informationen für die Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin verbunden.	PFS und EFS keine Aussage zur Quantifizierung des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.
<p>IQWiG-Bewertung</p> <p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen seiner Bewertung (i) zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und (ii) zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Georg Jacobs, Praxis für Hämatologie und Onkologie, Saarbrücken) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten dieses externen Beraters dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse seiner Bewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, Bewertungen auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund auch nachdrücklich zu fordern.</p> <p>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs</p> <p>In diesem Abschnitt führt das IQWiG an: „Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.“. Der vfa möchte hierzu anmerken, dass bereits im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens und der Anhörung beim G-BA für das Bewertungsverfahren substan-</p>	<p>Bezüglich der Beteiligung von Experten und Patientenvertretern sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Dossierbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zielle Informationen durch klinische und andere Sachverständige sowie durch die pharmazeutischen Hersteller generiert werden können und somit Informationen bereits vor und nicht alleine mit der Beschlussfassung ergänzt werden können.</p> <p>2.1.2 Prävalenz und Inzidenz</p> <p>Das IQWiG gibt an, dass zu berücksichtigen sei, dass die Daten, die in die Berechnungen des pU hinsichtlich der Inzidenz einfließen, an vielen Stellen nur von einer oder wenigen Quellen gestützt werden. Wenn es mehrere Quellen gab, zum Beispiel um die Anteile der Patienten nach rezidiviertem oder refraktärem CD30+-HL nach einer ASCT zu berechnen, kamen sie mehrheitlich nicht aus Europa. Der Anteil der Patienten, die als Zweitlinientherapie keine ASCT erhalten und danach ein rezidiviertes oder refraktäres CD30+-HL erleiden, beruht sogar auf eigenen Annahmen des Herstellers, was er auch selbst zu bedenken gibt, dass es sich um hierbei eine Unterschätzung handeln kann. Hier gilt es aus Sicht des vfa anzumerken, dass bei fehlenden Daten bzw. nicht vorhandenen nationalen Datenquellen die Bezugnahme auf nur eine Quelle bzw. Quellen außerhalb Europas keinen Mangel per se darstellt. Es gilt vielmehr alle verwertbaren Daten einzubeziehen und deren Unsicherheit bzw. Übertragbarkeit zu diskutieren. Dieser Pflicht kommt auch der Hersteller nach, indem er für die entsprechenden Kenngrößen Spannweiten angibt bzw. bei getroffenen An-</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom IQWiG angegebenen Patientenzahlen (G12-15) zugrunde. Die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebene Patientenzahl der Zielpopulation liegt innerhalb dieser Spanne. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.</p> <p>So beruht die Angabe im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zur Anzahl der Patienten, die als Zweitlinientherapie keine ASCT erhalten und danach ein rezidiviertes/refraktäres Hodgkin-Lymphom erleiden (b), auf Annahmen des pharmazeutischen Unternehmers. Da die aktuell verfügbaren Daten zur Indikation Hodgkin-Lymphom eine zuverlässige Bestimmung der An-</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nahmen diese explizit darlegt, so dass eine transparente Vorgehensweise bei seinen Kalkulationen nachvollzogen werden kann. Das IQWiG weicht bei seinen eigenen Berechnungen auch marginal von denen des Herstellers später bei den Kostenkalkulationen ab. Ferner kann der Hersteller für die vorhandenen Datelage nicht verantwortlich gemacht werden und das IQWiG konnte auch keine weiteren verwertbaren Datenquellen angeben, so dass davon ausgegangen werden kann, dass der Hersteller umfassend die recherchierbaren und identifizierbaren Daten zur Inzidenz angegeben hat. Wenn das IQWiG darauf verweist, dass der Anteil der Patienten, die als Zweitlinientherapie keine ASCT erhalten und danach ein rezidiertes oder refraktäres CD30+-HL erleiden, sogar auf eigenen Annahmen des Herstellers beruhe – diesbezüglich gibt der Hersteller offen an, dass es sich um eine Unterschätzung handeln könne – und damit den Anschein erweckt, es handle sich vielleicht um nicht belastbare Daten, so bleibt das IQWiG die Antwort schuldig, wie in solch einer Konstellation vorzugehen sei. Es ist in epidemiologischen Erhebungen durchaus möglich mit Annahmen, deren Rationalität plausibel hergeleitet wird, zu arbeiten, wenn keine direkt verwertbaren Daten vorliegen. Ein Vorgehen, das u. a. auch vom IQWiG beispielsweise im Rahmen seiner gesundheitsökonomischen Evaluationen umgesetzt wird. Das IQWiG schlägt selber auch kein anderes Vorgehen für solche Fälle.</p> <p>2.2.5 Jahrestherapiekosten</p> <p>Das IQWiG gibt zu den Jahrestherapiekosten an, dass die Jahrestherapiekosten pro Patient für Brentuximab Vedotin vom Hersteller mit einem mittleren Wert von 103 219,74 € bei 8 Zyklen und 206 439,48 € bei 16 Zyklen angegeben werden. Die Jahrestherapiekosten für die GKV insgesamt belaufen sich demnach für im Mittel 140 Patienten auf 14 450 763 € bei 8 Zyklen und auf 28 901 527 € bei 16 Zyklen. Nach seinen eigenen Berechnungen der Jahrestherapiekosten pro Patient beträgt der minimale Wert 103 234 € bei 8 Zyklen und der maximale Wert</p>	<p>zahl der Patienten, für die nach 2 vorangegangenen Therapien eine ASCT oder Kombinationschemotherapie keine Behandlungsoption darstellt, nicht zulässt, konnte die Anzahl der Patienten für diese Therapiesituation nicht separat dargestellt werden.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>206 468 € bei 16 Zyklen. Hier gilt es nach Auffassung des vfa festzuhalten, dass die Abweichungen zwischen Hersteller und IQWiG bei 8 Zyklen und bei 16 Zyklen jeweils 0,01% betragen, also marginal sind und somit eher als Plausibilitätsprüfungen zu den Herstellerangaben herangezogen werden können, die letztere eindeutige bestätigen.</p> <p>3.1.2 Prävalenz und Inzidenz-Zielpopulation</p> <p>Das IQWiG merkt hier an, dass im ersten Berechnungsansatz des Herstellers auf Basis der Literatur der Anteil des ALCL an allen NHL mit 2,5% (Spanne 2 bis 3 % in der Berechnung) angesetzt wird. Dies angewendet auf die Daten bedeutet eine Anzahl von 346 Patienten (271 bis 424) per annum. Davon sind 95 % (Spanne 90 bis 100 % in der Berechnung) der systemischen Form des ALCL zuzuordnen. Weiter lautet es, dass in einem zweiten Ansatz zunächst der Anteil der peripheren und kutanen T-Zell-Lymphome (ICD-10 C84) bei Erwachsenen bestimmt wird. Auf Grundlage von 5 landesweiten bzw. regionalen epidemiologischen Krebsregistern in Deutschland ergibt sich dann ein Anteil von 8,7 % (Spanne 5,4 bis 11,2 % in der Berechnung) für die Diagnose ICD-10 C84. Davon wiederum wird ein Anteil des sALCL (ICD-10 C84.6 und 84.7) von 12,1 % aus der Literatur angenommen. Damit ergeben sich 146 (88 bis 191) Neuerkrankungen am sALCL per annum. Da der Hersteller den ersten Ansatz unsicherer als den zweiten einschätzt, fährt er mit dem zweiten fort. Den Anteil der Patienten, die ein rezidiertes oder refraktäres sALCL nach einer Neuerkrankung erleiden, gibt der er dann mit 44 (18 bis 86) pro Jahr an.</p> <p>Nach Auffassung des IQWiG ist zu berücksichtigen, dass die Daten, die in die Berechnungen des Herstellers einfließen, an vielen Stellen nur von einer oder wenigen Quellen gestützt werden. Da der Hersteller über die beiden Ansätze auf deutlich unterschiedliche Ergebnisse kommt, sich aber anhand der einge-</p>	<p>Siehe hierzu Ausführungen zu Abschnitt 2.1.2 der Stellungnahme („Prävalenz und Inzidenz“), Seite 165</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>flossenen Daten nicht ableiten lässt, dass einer der beiden Ansätze plausibler wäre, wird in den Berechnungen des IQWiG die gesamte Spanne aus den beiden Ansätzen angenommen. Daraus ergibt sich nach IQWiG eine Spanne von 18 bis 191 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem sALCL pro Jahr. Diese weicht in beide Richtungen von der vom Hersteller angegebenen Spanne (18 bis 86). Nach Auffassung des vfa gilt es hier zu untersuchen, ob das Vorgehen des Herstellers plausibel nachvollziehbar ist und nicht alle möglichen Berechnungen anzusetzen, um zu einer größeren Spannweite zu gelangen, die letztendlich auch nicht immer zielführend sein muss. Bei genauerer Betrachtung stellt sich heraus, dass die Vorgehensweise des Herstellers durchaus plausibel ist. Im ersten Ansatz wird direkt auf internationale Literatur als Kalkulationsbasis verwiesen (Skarbnik AP, Smith MR. Brentuximab vedotin in anaplastic large cell lymphoma. Expert Opin Biol Ther 2012; 12(5): 633-639 & A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma: the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood 1997; 89(11): 3909-3918). Der zweite Ansatz bezieht in seine Berechnungen 5 landesweiten bzw. regionalen epidemiologischen Krebsregistern in Deutschland ein, um im Anschluss daran entsprechende Anteile für das sALCL herzuleiten. Damit ist die externe Validität des zweiten Ansatzes für die deutsche Versorgungssituation sicherlich höher als die des ersten anzusetzen. Nach Auffassung des vfa ist somit das Vorgehen des Herstellers, den zweiten Berechnungsansatz zu favorisieren unter der Prämisse für das deutsche Gesundheitssystem – insofern hierfür Daten vorliegen – durchaus nachvollziehbar und nicht als spekulativ bzw. selektiv zu erachten.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Brentuximabvedotin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. April 2013
von 11.28 Uhr bis 12.42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Mühler
Herr Dr. Böhler
Herr Dr. Rosen
Frau Petri

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac Pharma GmbH:**

Herr Dr. Erdmann
Herr Dr. Johannes

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Schmitz

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Dintsios

Beginn der Anhörung: 11.28 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Petri! Meine sehr geehrten Herren! Herzlich willkommen zur heutigen mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren Brentuximabvedotin. Wir sind in der mündlichen Anhörung im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens. Wir sind in einem Verfahren, das ein Orphan Drug betrifft, deshalb gibt es im Bewertungsverfahren keine Beteiligung des IQWiG. Die Nutzenbewertung, die der heutigen mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren zugrunde liegt, ist eine Nutzenbewertung des G-BA vom 1. März 2013.

Wir haben zunächst einige Formalia zu klären. Wir führen Wortprotokoll. Weil die Stenografen noch verkehrstechnische Probleme hatten, beginnen wir etwas später. Dafür möchte ich mich entschuldigen. Zur Erleichterung der ordnungsgemäßen Erstellung des Wortprotokolls bitte ich Sie ganz herzlich, wenn Sie nachher Ihre Wortmeldungen abgeben, jeweils Ihren Namen und die Organisation bzw. das Unternehmen zu nennen, das Sie vertreten.

Wir wollen hier heute auch nicht alles, was im schriftlichen Stellungnahmeverfahren vorgebracht worden ist, noch einmal vorlesen. Das würde zum einen sicherlich den Zeitrahmen sprengen und zum anderen relativ wenig Mehrwert bringen. Vielmehr sollten wir uns heute zum einen auf Erkenntnisse konzentrieren, die möglicherweise nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens als neue Sichtweisen eingetreten sind, und zum anderen vor allen Dingen auf die Juckelpunkte beschränken, um das einmal untechnisch zu benennen, die nach dem, was aus der Nutzenbewertung des G-BA vom 1. März hervorgeht, und dem, was der pharmazeutische Unternehmer und andere vorgetragen haben, im Augenblick noch ein Stück weit dissent zwischen den Verfahrensbeteiligten sind.

Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier die Aussage getätigt, dass er von einem erheblichen Zusatznutzen für beide Indikationen ausgehe. Im Stellungnahmeverfahren hat insbesondere Takeda Pharma vorgetragen, dass neues wissenschaftliches Erkenntnismaterial vorliege, insbesondere Daten zur Langzeitnachbeobachtung, die bei Dossiereinreichung noch nicht vorgelegen hätten. Es wird mit einem Überlebensvorteil von einem Jahr argumentiert. Es wird vorgetragen, die Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten liege in beiden Indikationen bei über 60 Prozent: exakt einmal bei 65 Prozent und einmal bei 63 Prozent. Es wird insbesondere – auch aus meiner Sicht ein wichtiger Punkt – von einer andauernden Remission auch bei längerer Behandlungsdauer ausgegangen. Das sind Punkte, die sicherlich heute hier intensiver fachlich diskutiert werden sollten, zusätzlich zu dem uns alle in sehr großem Maße interessierenden Fragenkomplex: Welche Evidenz kann im konkreten Fall bei diesem Wirkstoff überhaupt gewonnen werden, um in irgendeiner Form einen Zusatznutzen zu belegen? Was sind die Rahmenbedingungen, was sind die Umstände, unter denen Behandlungen in Drittlinien-, Viertlinien- oder sonstiger Therapie erfolgen? Was kann man hier überhaupt an belastbaren Vergleichen generieren? Und wann ist ein Punkt erreicht, wo objektive oder subjektive Unmöglichkeit eintritt? – So viel zur allgemeinen Einleitung.

Bevor wir zu den einzelnen Stellungnehmern kommen, will ich nur noch für das Protokoll feststellen, wer heute hier anwesend ist: Herr Dr. Mühler, Herr Dr. Böhler, Herr Dr. Rosen und Frau Petri für Takeda, Herr Professor Schmitz für die Deutsche Gesellschaft für Hämato-

logie und Medizinische Onkologie, Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Dintsios für den vfa, Herr Dr. Erdmann und Herr Dr. Johannes für medac Pharma. – Noch einmal herzlich willkommen.

Schriftliche Stellungnahmen haben abgegeben Takeda, der Bundesverband der Arzneimittelhersteller, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, medac, das Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, sowie der Verband Forscher der Arzneimittelhersteller. Alle Stellungnahmen sind fristgerecht eingegangen bis auf einen Nachtrag zur Stellungnahme des Universitätsklinikums Köln; aber die Hauptstellungnahme ist fristgerecht am 22.03. hier bei uns eingegangen, sodass alles, was vorliegt, auch formal betrachtet werden kann.

Mein Vorschlag wäre, dass wir mit Takeda beginnen und Takeda einen kurzen Überblick über das gibt, was aus deren Sicht noch über die schriftliche Stellungnahme hinaus besonders herausgehoben werden kann und herausgehoben werden soll, insbesondere was aus deren Sicht an neuem Erkenntnismaterial vorliegt, das für die Beurteilung des Wirkstoffes von Bedeutung ist. – Bitte schön, Frau Petri, Sie haben das Wort.

Frau Petri (Takeda Pharma Vertrieb): Herzlichen Dank, Herr Hecken. – Vielen Dank, dass wir die Möglichkeit haben, hier noch einmal Stellung zu unserem Nutzendossier zu Brentuximabvedotin/Adcetris® zu nehmen.

Ich würde Ihnen gerne ganz kurz meine Kollegen vorstellen, die dann den weiteren Teil der Stellungnahme bestreiten. Zum einen habe ich Herrn Dr. Mühler mitgebracht. Herr Dr. Mühler ist Medical Advisor für Onkologie bei Takeda in Deutschland. Er hat die Stellungnahme und das Nutzendossier maßgeblich begleitet und ist heute hier, um alle medizinischen Fragen zu beantworten. Herr Dr. Rosen ist Leiter Global Medical Affairs bei Millennium, dem Geschäftsbereich Onkologie von Takeda. Herr Dr. Rosen hat mehrere Jahre an der Charité gearbeitet und war im Zulassungsverfahren bei der EMA und der FDA für Brentuximabvedotin involviert. Herr Dr. Böhler ist Arzt und Leiter der Business Unit Onkologie bei Takeda in Deutschland und ist hier für strategische Aspekte. Mein Name ist Petri. Ich bin Mitarbeiterin im Bereich Market Access und kann, wenn das nachher gewünscht ist, auf die Patientenzahlen und auf die Kosten eingehen.

Zunächst würde ich Herrn Mühler bitten, wie Sie schon vorgeschlagen haben, Herr Hecken, zu den medizinischen Kernaspekten der Stellungnahme noch einmal Stellung zu nehmen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Mühler, bitte.

Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb): Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir hier noch einmal die Ergebnisse von Brentuximabvedotin erläutern dürfen. Brentuximabvedotin ist eine zielgerichtete innovative Therapie von CD30-positiven Tumoren. Die beiden Erkrankungen, über die wir hier reden werden – das klassische Hodgkin-Lymphom und das anaplastische großzellige Lymphom ALCL – sind beide hundertprozentig CD30-positive Erkrankungen.

Ich möchte kurz darauf eingehen, weshalb wir glauben, dass bei diesen Erkrankungen ein erheblicher Zusatznutzen für Brentuximabvedotin gerechtfertigt ist. Wir sehen da vor allem folgende Gründe: erstens einen Überlebensvorteil von mindestens einem Jahr gegenüber der derzeitigen klinischen Situation, zweitens ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben gegenüber der vorhergehenden Therapie beim gleichen Patienten als auch ein

sehr viel milderer Nebenwirkungsprofil gegenüber solchen in diesen Erkrankungen benutzten Chemotherapien.

Ich fange mit den Daten zum klassischen Hodgkin-Lymphom an und werde später noch einmal ganz kurz auf das ALCL eingehen.

Das Hodgkin-Lymphom ist ja eigentlich eine sehr gut behandelbare maligne Erkrankung des lymphatischen Systems. Das trifft allerdings nicht für die rezidierte oder refraktäre Situation zu. Dort gibt es keine allgemein anerkannte, zugelassene oder durch Leitlinien vorgegebene Therapieoption. Deshalb haben wir uns bei der Entwicklung von Brentuximabvedotin auch auf diese Patientenpopulation konzentriert. Wie wir, glaube ich, in der schriftlichen Stellungnahme schon ausführlich dargestellt haben, gibt es für die Situation des Rezidivs nach autologer Stammzelltransplantation, was unsere Indikation ist, sehr gute und valide historische Kontrollen mit mehreren Hundert Patienten aus prospektiven klinischen Studien, die veröffentlicht worden sind. Alle diese Studien, die veröffentlicht worden sind, zeigen sehr reproduzierbar ein Gesamtüberleben dieser Patienten mit Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation von 12 bis 15 Monaten.

Im Dezember 2012 sind unsere Langzeitnachbeobachtungsdaten für unsere Zulassungsstudie bei klassischem Hodgkin veröffentlicht worden. Aus Patientensicht ist sehr vorteilhaft, dass mehr als 50 Prozent der Patienten aus diesen Zulassungsstudien noch am Leben sind. Statistisch gesehen heißt das, dass das mittlere bzw. das mediane Überleben noch nicht erreicht worden ist, was immer eine sehr gute Sache in der Onkologie ist. Wir kennen allerdings das 95-Prozent-Konfidenzintervall, das heißt, wir können mit 95-prozentiger Sicherheit sagen, dass das mediane Überleben in unserer Zulassungsstudie Hodgkin mehr als 28,7 Monate betragen wird. Gegenüber den historischen Kontrollen mit 12 bis 15 Monaten ergibt sich aus unserer Sicht hier mindestens ein einjähriger Überlebensvorteil. Wir glauben deshalb, dass ein erheblicher Zusatznutzen gerechtfertigt ist.

Ein weiterer Baustein unserer Nutzenbewertung für Brentuximabvedotin war, dass wir uns zusätzlich zu den Daten zum Gesamtüberleben auch das progressionsfreie Überleben dieser Patienten intraindividuell gegenüber der vorhergehenden Therapie angesehen haben. Das ist immer ein sehr guter Parameter in der Onkologie, weil mit jeder zusätzlichen Therapielinie das progressionsfreie Überleben kürzer wird, weil natürlich nur rezidierte bzw. refraktäre Patienten die nächste Therapielinie brauchen. Wir haben das ganz erstaunliche Phänomen gesehen, dass nach Brentuximabvedotin im Drittlinieneinsatz das progressionsfreie Überleben signifikant länger war als in der vorhergehenden Therapie bei demselben Patienten. Das ist ein sehr guter Befund aus unseren klinischen Studien.

Als Letztes möchte ich noch einmal darauf eingehen – das haben wir schon in der schriftlichen Stellungnahme sehr ausführlich getan –, dass wir ein sehr viel milderer Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu den bisher bei diesen Erkrankungen eingesetzten Chemotherapie-Regimen haben. Wir hatten in unserer schriftlichen Stellungnahme gezeigt, dass wir deutlich verringerte hämatotoxische Auswirkungen gegenüber anderen Chemotherapeutika haben, die bei diesen Erkrankungen eingesetzt werden. Die Anzahl als auch der Grad der peripheren Neuropathien waren deutlich geringer bzw. milder als bei anderen Chemotherapien, die in dieser Indikation eingesetzt werden.

In diesem Zusammenhang wollen wir einmal darauf verweisen, dass, wenn wir einen Vergleich mit anderen Chemotherapeutika, mit anderen Erstlinien-Regimen machen, diese Toxi-

zität bei bisher unbehandelten Patienten gesehen worden ist, unsere sehr milde Toxizität dagegen in einem stark vorbehandelten Patientenkollektiv, in dem zum Beispiel mehr als 20 Prozent der Patienten, bevor sie in diese Studie gekommen sind, schon eine präexistierende periphere Neuropathie hatten. Sehr wenige dieser peripheren Neuropathien sind auch in Grad III gekommen; das ist auch für die Patienten immer sehr wichtig, weil Grad III immer eine Beeinflussung bzw. Behinderung der täglichen Lebensabläufe für den Patienten bedeutet; auch hier sind wir deutlich geringer als andere Chemotherapie-Regime in diesen Indikationen, in diesen Erkrankungen. Die peripheren Neuropathien sind reversibel, das heißt, wir haben bereits unter der Therapie einige Fälle gesehen, wo die peripheren Neuropathien verschwunden sind, und auch nach dem Beenden der Therapie sind die meisten der peripheren Neuropathien entweder verschwunden oder sehr milde geworden.

Ein weiterer Befund: Die Winkelalkaloide, die Teil fast jeder Lymphomtherapie sind, zeigen ein sogenanntes Coasting-Phänomen bei peripheren Neuropathien, das heißt, dass sich, obwohl die Therapie beendet worden ist, die periphere Neuropathie noch für Monate verschlechtert. Das ist in der Literatur immer wieder beschrieben worden. Dieses haben wir bei Brentuximabvedotin nicht gesehen.

Ich glaube, dieses sehr gute Nebenwirkungsprofil hat auch damit zu tun, dass der Wirkstoff bei Brentuximabvedotin sehr gezielt an die CD30-positiven Zellen gebracht wird. – Soweit zum Hodgkin.

Nur noch ein paar kurze Sätze zum anaplastischen großzelligen Lymphom ALCL. Auch hier gibt es einen großen therapeutischen Bedarf an neuen Therapieoptionen. Auch in der rezidierten und refraktären Situation beim ALCL gibt es keine allgemein anerkannten, zugelassenen oder durch Leitlinien vorgegebenen Therapien. Wir haben auch hier extrem gute Therapieergebnisse gesehen. Die objektive Ansprechrates in der rezidierten Situation betrug 86 Prozent in unserer klinischen Studie. Auch hier ist das mediane Überleben noch nicht erreicht, weil mehr als 50 Prozent der Patienten selbst nach Langzeitnachbeobachtung noch am Leben sind. Wir haben auch gesehen, dass bisherige negative prognostische Faktoren – es ist bekannt, dass Leute mit dieser Indikation, die keine anaplastische Lymphomkinase haben, einen sehr schlechten Verlauf haben – bei Behandlungen mit Brentuximabvedotin gar keine Rolle spielen. Wir haben auch ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben gegenüber der vorangegangenen Therapie gesehen.

Die Situation mit den historischen Vergleichen beim ALCL ist ein bisschen anders, da zunächst einmal ALCL eine sehr viel seltenere Erkrankung als das Hodgkin-Lymphom ist. Unsere Zulassungsstudie beim ALCL ist die größte jemals in dieser Indikation durchgeführte und publizierte Studie. Vor allem ist ALCL aber eine relativ junge Erkrankung. Es wurde erst mit dem 2008-Update der WHO-Klassifikationen als eigenständige Erkrankung eingeführt und abgegrenzt. Deshalb versehen es viele Publikationen vor 2008 mit anderen Namen; und es ist sehr schwierig, diese zu nutzen, weil man oft andere Abgrenzungen hatte, als es sie jetzt nach 2008 gibt.

Zusammenfassend möchte ich sagen: Wir glauben, dass die Daten von Brentuximabvedotin einen erheblichen Zusatznutzen dadurch rechtfertigen, dass wir einen Überlebensvorteil von mindestens einem Jahr und ein sehr viel längeres progressionsfreies Überleben für den Patienten bieten, der natürlich auch immer Angst vor einer weiteren Progression oder einem

weiteren Rezidiv seiner Erkrankung hat, und das alles bei einem sehr verbesserten Nebenwirkungsprofil. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Mühler. – Möchte noch jemand ergänzen, oder sollen wir die Runde freigeben, um Fragen zu stellen? – Ich sehe niemanden. Dann meine Frage an die Bänke: Gibt es Fragen zu dem, was Herr Mühler und Frau Petri vorgetragen haben? – Bitte schön, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Ich habe eine Frage zu der Intra-Patientenkontrolle. Sie ja haben gesagt, dass das ein ganz gutes Maß wäre und dass das PFS mit Brentuximabvedotin besser wäre bei in späterer Linie behandelten Patienten. Wie gut sind die Daten der Vortherapien erfasst gewesen? Sie sind ja nicht in der Studie selber erfasst worden, sondern die müssen Sie ja irgendwie aus historischen Daten bekommen haben. Wir wissen ja, dass PFS relativ anfällig für falsche Interpretationen ist und man dies sehr sorgfältig machen muss. Wie sicher sind Sie, dass Sie die richtigen Daten dazu haben?

Herr Dr. Rosen (Takeda Pharma Vertrieb): Die Daten sind gesammelt und monitoriert worden. Ich stimme Ihnen zu, dass es natürlich eine gewisse Subjektivität beim progressionsfreien Überleben gibt. Aber die Studie ist nach allen Standards durchgeführt worden, und die Daten sind monitoriert worden. Insofern denke ich, dass das Argument, das Sie vorgebracht haben, dass es sehr vage sei, die Vortherapie zu beurteilen, nicht gültig ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding noch einmal.

Herr Dr. Eyding: Direkt eine Nachfrage. Monitoriert heißt aber, dass Sie die Daten schon im ICF erfasst haben, aber sie nicht selber bestimmt haben; das heißt, Sie mussten sie vom Patienten berichtet bekommen bzw. vom vorbehandelnden Arzt bekommen. Ich weiß nicht, wie Sie sie bekommen haben; aber Sie haben sie jedenfalls nicht selbst in der Studie bestimmt. Das habe ich richtig verstanden?

Herr Dr. Rosen (Takeda Pharma Vertrieb): Die Daten sind aus den Patientenakten entnommen worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Ja bitte, Herr Kulig

Herr Dr. Kulig: Meine erste Frage wäre in eine ähnliche Richtung gegangen, und auch ich hätte, wie Herr Eyding, nach dem intraindividuellen Vergleich gefragt.

Die zweite Frage ist: Sie haben ja gesagt, dass Sie neue Daten zum Gesamtüberleben vorgelegt haben. Da ist der Endpunkt etwas härter. Trotzdem frage ich noch einmal nach: Sie haben gesagt, Daten-Cut-off war Juli 2012. Das konnten Sie im Dossier 2 vom November 2012 noch nicht vorlegen, aber im Dezember 2012 gab es dann eine Veröffentlichung. Da habe ich mich so ein bisschen gefragt: Konnten die Daten deswegen noch nicht im November im Dossier vorliegen? – Warum ich das so ein bisschen betone: Für uns sind natürlich Daten, die im Nachhinein in der Stellungnahme eingereicht werden, immer schwieriger auf Validität zu beurteilen, als wenn sie wirklich schon im Dossier vorliegen. Dann hat man einfach mehr Angaben.

Schließlich die Frage: Welche Studienmethodik bzw. welche Erfassungs- und Datenerhebungsmethodik liegt diesen Langzeitbeobachtungen, die auch die EMA noch einmal gefordert hat, zugrunde?

Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb): Erst einmal zu Ihrer Frage zum Publikationszeitpunkt. Dieser ist natürlich immer schwer für uns zu beeinflussen. Die Daten sind ja auf dem ASH – das ist ein großer Hämatologie/Onkologie-Kongress in den USA – vorgestellt worden. Von der Gruppe der Investigators, die damals diese Zulassungsstudie gemacht haben, wurde, glaube ich, am 10. oder 12. Dezember vorgetragen. Wir als Firma haben diese Daten vor dem Vortrag auch nicht gekannt, weil es die Auswertung durch die Investigators, durch diese Studiengruppe war. Deshalb konnten wir diese Daten leider nicht einreichen – wir hätten sie sehr gerne eingereicht, weil natürlich diese Daten auch für uns sehr wichtig sind – und konnten sie noch nicht berichten, sondern mussten sie erst sozusagen mit der Stellungnahme nachreichen. Das vielleicht dazu.

Ich müsste meine Kollegen fragen, ob es noch etwas dazu gibt, wie genau die Überlebensbeurteilung gemacht worden ist.

Herr Dr. Kulig: Wenn es hieß, eine Nachbeobachtung wurde gefordert: Ist das nach denselben Kriterien, die vorher im Studienprotokoll festgelegt wurden, passiert? Musste dort etwas, weil erst hinterher die Nachforderung kam, geändert werden, weil es vorher gar nicht so möglich war? Es geht also einfach um die Vergleichbarkeit der Daten.

Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb): Wir haben von der EMA die Auflage, dass wir unsere Patienten nachbeobachten und auch darüber berichten. Es war aber natürlich schon immer klar, dass wir diese Patienten langfristig weiter nachbeobachten. Ich will jetzt nicht den Eindruck entstehen lassen, dass wir diese Nachbeobachtung erst gemacht haben, weil wir im Zuge der Zulassung eine Auflage bekommen haben, sondern das war sowieso Teil unseres klinischen Planes. Dass die EMA gesagt hat: „Wenn ihr die klinischen Nachbeobachtungsdaten habt, dann wollen wir die sehen“, ist natürlich ganz klar. Diese Daten würde ich als Zulassungsbehörde auch sehen wollen, weil sie wichtig sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Weitere Fragen? – Herr Müller, bitte.

Herr Müller: Können Sie noch einmal kurz zusammenfassen, warum Sie gerade in der Gruppe der Hodgkin-Patienten keine vergleichende Studie gemacht hatten? Es handelt sich ja, wie auch Sie gesagt hatten, um keine seltene Erkrankung, und bei etwa 20 Prozent Rezidiven sind ja dann auch die 20 Prozent nicht selten. Was war da jetzt die Rationale, dass Sie hier eine einarmige Studie gemacht haben?

Herr Dr. Rosen (Takeda Pharma Vertrieb): Der Grund dafür liegt darin, dass die Phase-I-Studien – es gab zwei Phase-I-Studien – einen sehr erfolgversprechenden Nutzen für Patienten demonstriert haben. Daraufhin wurde von unserem Partner Seattle Genetics mit der FDA besprochen, dass man Patienten in einer solchen Situation nicht auf einen Kontrollarm setzen könne, weil diese Studienpopulation – relapsed/refractory – schon mediane Therapieoptionen wahrgenommen hat und insofern nur noch Placebo die einzig wahre Option gewesen wäre. Das wurde als nicht zumutbar angesehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kulig und dann Frau Teupen. Bitte.

Herr Dr. Kulig: Ich habe auch eine Frage zur historischen Kontrolle. Aber zunächst zu meiner vorigen Frage: Sie haben dies – ich insistiere bewusst ein bisschen, weil die Antwort für mich noch nicht ganz eindeutig war – gemäß den Kriterien, die Sie vorher im Studienprotokoll festgelegt haben, auch weiterhin so fortgeführt?

Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb): Das ist richtig.

Herr Hecken (Vorsitzender): Klare Antwort, Herr Kulig.

Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb): Zu den historischen Kontrollen – –

Herr Dr. Rosen (Takeda Pharma Vertrieb): Ich möchte gerne noch etwas zum vorherigen Punkt sagen. Sie müssen sich in die Situation von Prüfärzten versetzen – und wir haben ja akademische Vertreter im Raum –, die natürlich ein Interesse haben, Daten rauszubringen. Als Sponsor müssen Sie natürlich gewisse Qualitätskriterien sicherstellen, bevor man Dinge einreicht. Also ich hoffe, dass das auch noch eine Erklärung ist, die für Sie Sinn macht, warum man nicht unmittelbar nach der Repräsentation die Sachen einreichen kann. Da muss vorher ein gewisses Monitoring durchgeführt werden, bevor man die Sachen einreichen kann. Und eine Publikation bei einem Meeting wie ASH hat eben einen anderen Status; die Prüfärzte wissen eben, so eine Chance hat man nur einmal pro Jahr.

Herr Dr. Kulig: Ich kenne das ganz gut. Ich habe auch viele Jahre in der universitären Forschung gearbeitet. Trotzdem besteht für mich schon noch ein Unterschied zwischen einem Monitoring, einer wirklich validen Datenerhebung, und den Kriterien, nach denen man bei ASH vorträgt. Das möchte ich doch noch einmal unterscheiden. Mir ging es wirklich um die Methodik, wie die Studie an sich abgelaufen ist, und weniger darum, ob man das dann bei ASH vortragen kann oder nicht. Natürlich sollen dort auch gute Daten vorgetragen werden; das ist klar.

Die zweite Frage bezieht sich auf die historische Kontrolle. Wir wollen, um einen Therapieeffekt valide beurteilen zu können, natürlich immer einen Vergleich haben, um es wirklich an einer Referenz festzumachen und um zu sehen: Okay, das ist im Vergleich zu yx soundso groß. – Sie haben jetzt diese historischen Kontrollen vorgelegt, weil die Studie an sich einarmig war. In dem zuerst eingereichten Dossier war für uns zum einen die Methodik ein bisschen schwierig zu verstehen, zum anderen war für uns nicht so klar: In der Stellungnahme reichen Sie andere Daten, andere Veröffentlichungen, andere Studien ein, die in dem eigentlich eingereichten Dossier nicht vorhanden sind, obwohl diese Veröffentlichungen, die Sie jetzt einreichen, auch schon vorher, zum Beispiel in den Jahren 2005 und 2006, veröffentlicht wurden. Daraus ergibt sich die Frage: Warum jetzt ein anderes Vorgehen in der Stellungnahme? Warum waren die nicht schon vorher im Dossier? Es macht uns Schwierigkeiten, diese neuen Daten einzuordnen, auch vom Ausmaß her. In dem zuerst eingereichten Dossier wird zum Beispiel von 26,9 Monaten Überleben, Progression-free Survival, gesprochen, was ja ungefähr dem entspricht, was Sie auch für Brentuximab sagen. Jetzt in dieser neuen Zusammenfassung sehen die Daten schon wieder etwas anders aus. Das ist noch etwas unklar.

Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb): Die beiden Publikationen, die wir auch in der schriftlichen Stellungnahme als historische Kontrollen im Vergleich zum Gesamtüberleben mit Brentuximab gebracht haben bzw. noch einmal hervorgehoben haben, sind beide im Nutzendossier enthalten und sind auch dort genauso beschrieben worden. Das ist vielleicht ein bisschen untergegangen, weil neben den historischen Kontrollen zum Gesamtüberleben auch noch andere historische Kontrollen, zum Beispiel eine Metaanalyse zu Komplettremissionen, Teil dieses Nutzendossiers waren. Aber auf keinen Fall sind diese Daten neu, noch sind sie in der Stellungnahme neu; das alles ist natürlich im Nutzendossier auch schon erwähnt worden. Wir wollten aber in der schriftlichen Stellungnahme, da Sie in Ihrer Einschätzung unseres Dossiers sehr stark auf das Gesamtüberleben und die historischen Kontrollen im Gesamtüberleben Wert gelegt haben, einfach noch einmal, auch aufgrund unserer neuen Gesamtüberlebensdaten, auf die historischen Kontrollen eingehen, die wir im Bereich Gesamtüberleben im Nutzendossier schon genannt haben.

Des Weiteren ist es gerade bei einer der Publikationen, nämlich Arai, sehr schwierig, wenn man jetzt nicht in der Materie drinsteckt, die verschiedenen Komponenten in dieser Publikation genau zu sehen. Wir haben es in der schriftlichen Stellungnahme, glaube ich, einfach noch einmal ein bisschen besser geschafft, für Sie diese Daten darzustellen, die wir auch schon im Nutzendossier hatten.

Zunächst ging es uns bei den Daten darum, darzustellen, dass für das, was in manchen Publikationen als Gesamtüberleben bezeichnet wird, ein anderes Anfangsdatum gewählt wird; es geht darum, wo man anfängt, das Gesamtüberleben zu zählen. Das ist manchmal zwischen verschiedenen Publikationen ein bisschen schwierig. In einer der Publikationen ging das genannte Gesamtüberleben ab dem Datum der Transplantation. Normalerweise sollte man, wenn man in die Population der Patienten guckt, bei der es um das Rezidiv nach der Stammzelltransplantation geht, mit dem Datum des Auftretens des Rezidivs beginnen. Das wird oftmals dann in Publikationen Post Progression Survival genannt. Um sicherzustellen, dass Sie wirklich genau verstehen, was vergleichbare Daten sind, haben wir das, glaube ich, in unserer schriftlichen Stellungnahme noch einmal ein bisschen deutlicher gemacht. Wir haben nämlich aus Ihrer Beurteilung unseres Nutzendossiers abgeleitet, dass wir wohl die wirklich relevanten Vergleichsdaten zum Gesamtüberleben nicht besonders gut dargestellt haben. Deshalb haben wir noch einmal versucht, das ein bisschen koordinierter darzustellen, als wie wir es im Nutzendossier geschafft hatten.

Was die historischen Kontrollen zum Gesamtüberleben betrifft: Es gibt 411 Patienten aus einem französischen Register; es gibt 345 Patienten aus prospektiven klinischen Studien aus elf Zentren. Das betrifft Patienten mit Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation. Das ist die Arai-Publikation. Es gibt eine zweite Publikation, Sureda, die 365 Patienten nach autologer Stammzelltransplantation angeschaut hat. Diese 365 Patienten waren konsekutive, also nachfolgende Patienten; da gab es keine Lücken, dass also drei Patienten mal nicht in diese Studie reingekommen sind. Es war auch eine prospektive Studie. Deshalb sind diese Daten sehr valide. Von diesen 365 Patienten haben 77 ein Rezidiv entwickelt. Bei diesen 77 Patienten ist dann noch einmal getrennt geschaut worden, wie das Gesamtüberleben nach Rezidiv war. Deshalb muss man sich diese Publikationen wirklich gut anschauen.

Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme, glaube ich, noch einmal besser dargestellt, welche Daten zu welchen dazugehören, und auch Wert darauf gelegt, die Daten aus prospektiven Studien, die konsekutive Patienten umfassen, die also einen sehr hohen Validitäts-

grad haben, noch einmal getrennt darzustellen, sodass sie nicht mit anderen Daten, die einen nicht so hohen Validitätsgrad haben, vermischt werden. Beide Publikationen sind mit dem Nutzendossier eingereicht worden, auch als pdf-Datei, sind Teil des Nutzendossiers gewesen und auch so dargestellt worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Noch eine Nachfrage, Herr Kulig, dann Frau Teupen.

Herr Dr. Kulig: Ich habe trotzdem Schwierigkeiten. In einer Tabelle im Nutzendossier zählen Sie ja die ganzen Studien auf, die Sie für die historischen Vergleiche verwandt haben. Sie haben auch Daten für das Overall Survival herausgestellt. Wie gesagt, diese Studien, die Sie jetzt hier als prospektive Studien bezeichnen, die auch schon vor Dossiereinreichung veröffentlicht wurden, tauchen in dieser Tabelle nicht auf. Deswegen ist die Frage – das war wirklich schwer zu beurteilen –: Ist dort noch einmal eine andere Suche, eine andere Systematik benutzt worden? Uns haben diese Studien im ursprünglich eingereichten Dossier gefehlt.

Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb): Im ursprünglichen Dossier haben wir alle 711 Patienten aus der Arai-Publikation zusammen dargestellt. Es wäre sicherlich gescheiter gewesen, die 411 Patienten, die aus dem Register kamen, und die mehr als 300 Patienten, die aus prospektiven klinischen Studien kamen, getrennt darzustellen. Das ist im Nutzendossier nicht passiert, und dafür trage ich die Verantwortung, richtig.

Herr Hecken (Vorsitzender): Und sind entsprechend betrübt und versuchen, das jetzt eben darzustellen. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Herzlichen Dank. – Sie gehen ja von dem starken patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus. Gibt es eine Rationale, warum Sie die Lebensqualität nicht auch mit erhoben haben?

Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb): Also erst einmal: Lebensqualität ist natürlich wichtig, und auch Endpunkte, die auf die Patientenqualität Einfluss haben, sind für uns sehr wichtig. Einer der Parameter, die großen Einfluss auf das Wohlbefinden des Patienten haben, sind B-Symptome. Das ist eine Symptomatik aus Nachtschweiß, Fieber und Gewichtsverlust, die sehr typisch für einen aggressiven Verlauf von Lymphomen ist. Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass vier von fünf Patienten diese B-Symptomatik nach Behandlung mit Brentuximabvedotin verlieren. In unserer Studie sind aber keine standardisierten Patientenfragebögen zum Einsatz gekommen; das ist richtig.

Takeda Deutschland fängt gerade eine nichtinterventionelle Studie mit dem Fokus auf Versorgungsforschung und Lebensqualität an und wird hier auch standardisierte Patientenfragebögen benutzen. Wir werden dazu drei Faktfragebögen, die so auch in der Onkologie allgemein anerkannt sind, benutzen. Wir werden Ende des Jahres sicherlich eine erste Auswertung haben, die wir auch veröffentlichen wollen, weil es für uns wichtig ist, mithilfe dieser standardisierten Fragebögen noch einmal zu zeigen, welche Bedeutung Brentuximabvedotin auch für die Lebensqualität der Patienten hat. Solche standardisierten Patientenfragebögen werden auch Bestandteil aller weiteren laufenden Studien sein. Für die Zulassungsstudien gab es das nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wie lange laufen die Studien noch, die Sie gerade ansprachen und in denen es dann eben etwas stärker um Lebensqualitätsdaten geht?

Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb): Es gibt für Brentuximabvedotin eine ganze Reihe von Studien, die laufen, zum Teil aus Commitments gegenüber der EMA. Aber wir haben eben auch eine nichtinterventionelle Studie, die ein Jahr laufen wird. Wir werden eine Zwischenauswertung Ende des Jahres haben, die wir auch so schnell wie möglich veröffentlichen wollen. Das ist eine nichtinterventionelle Studie in Deutschland, wo es wirklich darum geht, im Bereich Versorgungsforschung zu lernen, wie und wo die Patienten diagnostiziert werden, wie sie weiterbehandelt werden, warum sie eventuell den Behandler wechseln. Aber es gibt auch mehrere Fragen zur Lebensqualität der Patienten. Wir gucken zum Beispiel auf Fertilitätsprophylaxe bei Männern und Frauen, wir erheben da Daten. Wir haben, wie gesagt, diese drei Datenbögen zur standardisierten Lebensqualität. Wir versuchen da wirklich, so schnell wie möglich Daten für Sie verfügbar zu machen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Wieso haben Sie denn dann die Faktfragebögen nicht eingesetzt?

Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb): Das ist eine Frage, die ich natürlich beantworten kann. Unser Partner, Seattle Genetics, der für diese Studien verantwortlich war, hat diese Studien in den USA bzw. international durchgeführt, aber wir waren sozusagen nicht entscheidend daran beteiligt. Die Zusammenarbeit zwischen Takeda und Seattle Genetics oder Takeda und Millennium und Seattle Genetics ist sehr eng, und es ist auch einer der Punkte, die wir immer schon kommuniziert haben, dass diese Teil einer weiteren Studie werden müssen. Davon ist inzwischen auch Seattle Genetics überzeugt. Deshalb kann ich hier sagen, dass es bei allen weiteren Studien diese Faktfragebögen geben wird. Wir haben sie auch deshalb für unsere nichtinterventionelle Studie hier in Deutschland genommen, weil sie Teil aller weiteren Studien für Brentuximabvedotin sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Aber für mich kann ich festhalten: In einem guten Jahr, vielleicht in anderthalb Jahren sind belastbare Daten verfügbar?

Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb): Wir haben als Daten-Cut-off für die Qualitätsdaten Oktober festgelegt und hoffen natürlich, dass wir sie relativ schnell – vielleicht einen Monat später – veröffentlichen können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich insistiere an der Stelle nur, weil wir uns jetzt partiell öffentlichen Anwürfen ausgesetzt sehen, die dahin gehen, dass hier nur das bloße Überleben gemessen würde und Lebensqualitätsdaten möglicherweise ein Stück weit in den Hintergrund bei den Bewertungen träten. Insofern ist es für uns natürlich von hohem Interesse, solche Daten, wenn sie vorliegen, auch in Bewertungen mit einfließen zu lassen; denn das Überleben ist das eine; die Qualität des Überlebens ist das andere. Das erklärt ein Stück weit diese Nachfrage. – Herr Eyding, Frau Steiner.

Herr Dr. Eyding: Noch einmal zurück zu den historischen Kontrollen, vielleicht ein bisschen allgemeiner. Es ist klar, dass Sie jetzt verteidigen, dass Ihre gewählten historischen Kontrollen adäquat sind. Aber Sie würden wahrscheinlich auch nicht so weit gehen, zu sagen, dass

sie so gut wären wie ein randomisierter Vergleich. Vielleicht können Sie noch einmal dazu Stellung nehmen, vielleicht auch der Vertreter der Fachwissenschaft, was denn die größte Infragestellung der Validität der historischen Kontrollen sein könnte. Die ersten Studien, die da herangezogen worden sind, sind ja von 2005 bis 2009, wenn ich das richtig im Kopf habe. Seitdem hat sich sicherlich etwas getan. Was hat sich denn getan, was sozusagen den Unterschied zu heute ausmachen könnte? Dazu hätte ich gerne eine Stellungnahme von Ihnen. Das wäre sehr gut.

Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb): Ich werde natürlich den Fachvertretern, die klinisch arbeiten, das Wort überlassen, aber ich möchte zuvor ganz kurz sagen: In einer dieser Studien, bei Arai, die die meisten Patienten hat, ist auch ein historischer Vergleich zwischen Patienten gemacht worden, die zwischen 1990 und 2000 und zwischen 2000 und 2010 transplantiert worden sind. Da ist kein Unterschied im Gesamtüberleben gefunden worden. Autologe Stammzelltransplantationen beim Rezidiv sind natürlich keine Alltagssache, sondern man geht – das ist durchaus valide –, um hohe Patientenzahlen für so eine historische Kontrolle zu bekommen, wirklich oftmals 10, 15 Jahre zurück. Es wurde aber keine Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Transplantationen in dieser Studie gefunden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Schmitz, bitte.

Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Schönen guten Tag! Sie möchten gerne – das ergibt sich für mich aus der Diskussion – eine prospektive Phase-III-Studie mit Randomisation haben. Das kann man verstehen; das ist der Goldstandard; da gibt es gar keine Diskussion. Sie müssen sich aber natürlich darüber im Klaren sein – Herr Mühler hat es ja teilweise gesagt –: Wir reden hier über eine seltene Erkrankung, deswegen Orphan-Drug-Status. Ich kann Ihnen aus eigener Erfahrung sagen, weil ich so eine Rezidiv-Studie bei Hodgkin geleitet habe – diese ist vor zehn Jahren publiziert worden; es gab auch noch eine andere, die wir in Deutschland mit der Deutschen Hodgkin Studiengruppe publiziert haben, die im Übrigen die größte Studiengruppe weltweit zu diesem Thema ist –: Sie müssen halt mit Laufzeiten von vier, fünf und mehr Jahren rechnen plus Auswertung. Da sind Sie dann in einem Zeitfenster, das für viele Innovationen sehr, sehr schwierig ist.

Eine weitere interessante Frage ist: Wie kam es, dass Phase I, Phase II gemacht wurden und dann keine Phase III? Aus meiner Sicht als Kliniker muss man sagen: Ich glaube, wir alle, möglicherweise auch die entsprechende Firma, sind von der Effektivität sehr überrascht worden. Als wir die Phase-I-Daten im *New England Journal* gelesen haben, waren wir alle extrem überrascht; auch ich habe die Daten erst einmal schwer glauben können. Dann gab es die Phase-II-Daten. Man kann als Kliniker, der sich nun viele, viele Jahre und Jahrzehnte damit beschäftigt, nur sagen: Diese Daten sind sowohl für ALCL als auch für Hodgkin so gut, dass man ein Problem bekommt, wenn man, nachdem man sie gelesen hat, sagt: Ich möchte genau in dieser Indikation jetzt noch eine Phase-III-Studie machen. Das würde uns, glaube ich, vor große Probleme stellen. Und ich bezweifle, dass es in Deutschland eine Ethikkommission gibt, die Ihnen, wenn Sie es mit ihr besprechen, sagt: Okay, dann machen Sie diese Studie. – Ganz abgesehen davon – das sage ich auch aus Erfahrung –, dass Sie Schwierigkeiten haben werden, die Zentren, die Sie für so eine Studie brauchen, zu motivieren. Die Daten für diese Substanz – man muss ja auch sagen: als Einzelsubstanz; bisher haben wir immer auch Kombinationstherapien gerade am Ende der Therapie für diese Pati-

enten benutzt – sind so hervorragend, dass man einfach große Schwierigkeiten hat, sich vorzustellen, dass noch eine Phase-III-Studie mit dieser Substanz, getestet gegen welchen Komparator auch immer, zuwege gebracht wird.

Die Daten zur Effektivität sind, glaube ich, für die behandelnden Ärzte so überzeugend, dass man sagen kann: Man wird nicht darum herumkommen, diese Substanz einzusetzen. In vielen Fällen geht es ja auch um die Frage – bei Hodgkin als auch bei ALCL –: Kann man den Patienten dann, wenn sie auf diese Therapie angesprochen haben, noch eine autologe oder allogene Transplantation anbieten, die dann wirklich eine Heilung für diese Patienten in Aussicht stellt? Auch das ist ein Punkt, den man berücksichtigen will.

Vielleicht zum Schluss: Nachdem ich die Diskussion verfolgt habe und auch vor dem Hintergrund dessen, was ich schriftlich zur Safety und zu den Nebenwirkungen bekommen habe, gibt es, glaube ich, zwei Dinge, die etwas zu kurz gekommen sind. Zunächst einmal reden wir in diesen Phase-II-Studien über Patienten, die ja schon einiges an Therapie über sich haben ergehen lassen. Deswegen werden da auch sicher gewisse Residuen vorhanden sein. Auf der anderen Seite sind Hodgkin-Patienten – das sind ja gerade oft junge Menschen – daran interessiert, zu überleben, ob sie nun eine gewisse Neuropathie tolerieren müssen oder nicht. Ich sehe ja selbst in meiner täglichen Arbeit: Für diese Patienten ist es nicht wirklich wichtig, ob sie eine gewisse Zeit mit einer Neuropathie leben müssen. Sie wollen überleben, und das relativiert für mich als behandelnden Arzt irgendwie die Frage: Wie toxisch ist diese Substanz, oder wie viel Neuropathie – darum geht es ja im Wesentlichen – wird induziert? Das ist eine Frage, die nicht unwichtig ist, wenn man über ältere Leute redet, die dann vielleicht auch keine Option für eine Transplantation haben. Für die Mehrzahl der jüngeren Patienten ist das aber sicher eine zweitrangige Frage.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Schmitz. – Wir haben noch Herrn Eyding und Frau Steiner.

Herr Dr. Eyding: Ich hatte eigentlich nur eine methodische Frage gestellt. Wir haben ja viele einarmige Studien bei anderen Indikationen gehabt, wo wir in den randomisierten Vergleichen, die sich dann angeschlossen haben, teilweise gar keinen Effekt oder sogar den gegenteiligen Effekt gesehen haben. Und wir wissen ja, dass die Onkologie ein sich schnell bewegendes Feld ist. Deswegen noch einmal die Frage: Was hat sich – wir müssen die historischen Vergleichsdaten einfach aus methodischer Sicht diskutieren – seit 2005 in der Begleitbehandlung in allen möglichen anderen Dingen, die das Gesamtüberleben oder die Progression beeinflussen können, geändert? Oder: Was ist am ehesten ein Faktor, den man berücksichtigen muss, um zu beurteilen, inwiefern diese historischen Kontrollen heute wirklich noch gelten?

Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Da gebe ich Ihnen völlig recht. Historische Kontrollen sind immer zweite oder dritte Wahl. Das muss man klar sagen. Wir wissen natürlich, dass sich das gesamte Umfeld irgendwie ändert, dass sich zum Beispiel die Primärtherapie ändert etc.

Wir haben gerade eine große Analyse bei etwa 500 Hodgkin-Patienten gemacht. Was wird aus diesen Patienten, wenn sie, nachdem sie eine autologe Transplantation bekommen haben, wieder ein Rezidiv erleiden? Was kann man für diese Patienten erwarten? Die Ergebnisse dieser EBMT-Analyse, also einer Analyse der European Group for Blood and Marrow Transplantation, sind sehr heterogen. Sie hängen von verschiedenen Parametern ab, zum

Beispiel: Wann ist das Rezidiv aufgetreten? Wie gut geht es dem Patienten? Wie viele Vortherapien etc. haben sie gehabt? – Die Lektion aus dieser Untersuchung, die relativ viele Patienten beinhaltet, und anderen ist für mich, dass historische Kontrollen immer schwierig zu beurteilen sind. Das wird, glaube ich, niemand infrage stellen wollen.

Wenn Sie über große Tumorentitäten wie Mammakarzinom, Bronchialkarzinom sprechen wollen, dann sind – das ist klar – immer entsprechende Studien gefordert; und sie sind ja auch größtenteils gemacht worden. Hier, bei dieser Substanz geht es wirklich konkret darum: Es sind einfach sehr wenige Patienten, es sind noch viel, viel weniger Patienten, die rezidivieren, es gibt noch viel, viel weniger Patienten, die nach der Transplantation rezidivieren; die Kohorten werden also immer kleiner. Die Ergebnisse mit dieser Substanz sind demgegenüber so überraschend gut, dass Sie wahrscheinlich 2013 kaum jemanden finden werden, der eine solche Studie, wie Sie sie fordern, noch machen wird. Das ist einfach eine Tatsache, und der muss man in irgendeiner Form Rechnung tragen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Eyding, Nachfrage.

Herr Dr. Eyding: Ich habe gar keine solche Studie gefordert. Ich wollte eigentlich nur wissen, was sich möglicherweise geändert hat. Möglicherweise ist die Studie wirklich nicht durchführbar; das will ich jetzt gar nicht beurteilen. Die Frage ist nur: Hat sich da gar nichts getan? Können wir die Daten so nehmen, wie sie sind, und brauchen wir mit keinerlei Effektmodifikation seit 2005 zu rechnen? Oder hat sich da doch etwas in dem Feld bewegt, sodass der Vergleich, der zwischen diesen zeitlich weit auseinanderliegenden Gruppen angestellt wird, durchaus ein bisschen infrage zu stellen ist? Was ist da aus Ihrer Sicht und aus Ihrer Erfahrung dasjenige, was sich in der Praxis so geändert hat, das diesen Vergleich am ehesten infrage stellt? Vielleicht gibt es auch nichts, was sich geändert hat. Ich weiß es nicht. Deswegen die ganz offene Frage: Was hat sich da getan?

Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Also das ist halt die Frage, wie feingranulär Sie die Dinge analysieren wollen. Wenn Sie die Dinge jetzt ein wenig grob sehen, dann kann man sagen: Gut, also ein Patient mit Morbus Hodgkin zum Beispiel bekommt in Deutschland eine bestimmte Therapie namens BEACOPP. Da hat sich nicht so furchtbar viel geändert, würde ich sagen. Wir reden zum Beispiel darüber, wie viele Zyklen man bekommt. Und wenn ein Patient ein Rezidiv erleidet, ist der Standard immer noch, dass er, wenn er jung und fit genug ist, eine sogenannte Salvage-Therapie, also eine Rezidivbehandlung, bekommt und dann, wenn er genug Stammzellen gesammelt hat und eine gewisse Remission hat, autolog transplantiert wird. Ich würde also sagen: Nach 2005 hat sich, wenn Sie es so relativ schlicht betrachten, nicht furchtbar viel getan.

Natürlich werden Sie sofort sagen können: Es hat sich aber doch etwas getan. Da haben Sie teilweise recht. Bestimmte Dinge – ich nenne einmal Antibiotikaprophylaxen, den Umgang mit anderen Medikamenten – haben sich glücklicherweise geändert. Das können wir auch an bestimmten Publikationen zeigen. Insofern hat die Gefährdung des Patienten durch die Therapie, ob es nun eine autologe Transplantation oder eine Rezidivchemotherapie ist, durch die Maßnahme als solche ständig abgenommen. Früher, als ich mit diesen Dingen anfang, ist jeder zehnte Patient nach einer autologen Transplantation gestorben, nunmehr in meiner Abteilung seit vielen Jahren kein Patient mehr. Diese Entwicklung hat es bei Hodgkin und bei

anderen Lymphomen gegeben. Man kann überhaupt nicht in Abrede stellen, dass es positive Entwicklungen für die Patienten gegeben hat.

Wenn man historische Kontrollen benutzt, hat man immer dieses Problem, dass man das ganze Paket nicht auseinandernehmen kann. Das ist, glaube ich, ein Punkt, der wichtig ist. Man kann dann die Dinge, die man erfassen kann – also: Welche Therapie hat der Patient bekommen? Ist er transplantiert worden? –, sehr genau aufschlüsseln. Da hat sich nicht sehr viel getan. Trotzdem hat es, wie gesagt, bei den supportiven Maßnahmen schon eine gewisse Entwicklung gegeben; die kann man auch nicht einfach in Abrede stellen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schmitz. – Dann haben wir Frau Steiner und Frau Holtkamp.

Frau Dr. Steiner: Ich würde gerne noch einmal auf Ihre vorhin angesprochenen Commitments gegenüber der EMA zurückkommen, Herr Mühler. Die EMA sieht ja Unsicherheiten, was die Wirksamkeit angeht, vor allem bei der Patientengruppe, für die keine autologe Stammzelltransplantation infrage kam oder die keine Kombinationschemotherapie hatte. Deshalb noch einmal die Frage: Was planen Sie hier an Studien?

Die nächste Frage habe ich zur Arzneimittelsicherheit. Es sind ja zwei progressive multifokale Leukoenzephalopathien aufgetreten. Die EMA hat hier Sorge, was die Reaktivierung von latenten ZNS-Virusinfektionen angeht. Auch da die Frage: Was planen Sie hier an Studien bzw. auch an Beobachtungen?

Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb): Ich würde zuerst Ihre Frage nach dem EMA-Commitment wegen der Indikation von Patienten, die noch keine Transplantationskandidaten sind, beantworten wollen. Takeda und Millennium haben sich natürlich sehr bemüht, den Wert von Brentuximabvedotin auch für solche Patienten darzustellen, die aufgrund des fehlenden Remissionsstatus bisher noch keine Transplantationskandidaten waren und die dann aufgrund der Remission nach Brentuximabvedotin auch Kandidaten für eine kurative Therapie wie die Transplantation werden. Diese Population ist etwas schwierig und etwas heterogen, weil es natürlich verschiedene Gründe geben kann, warum ein Patient kein Transplantationskandidat ist. Wir haben uns aber gerade auf die Gruppe von solchen Patienten, die relativ jung und aufgrund ihres Remissionsstatus kein Transplantationskandidat sind, fokussiert und versucht, Daten aus verschiedenen Studien und aus dem NPP-Programm zusammenzutragen und damit auch diesen Patienten über eine entsprechende Zulassung die Möglichkeit zu geben, eine kurative Therapie, nämlich die Transplantation, zu bekommen. Die Zulassungsbehörden haben zugestimmt, dass aus den Daten ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis hervorgeht. Wir sind sehr froh darüber.

Da die Daten aus verschiedenen Studien und aus dem NPP-Programm zusammengesetzt waren, war natürlich klar, dass wir da noch eine Studie nachholen müssen. Diese Studie ist, wie gesagt, nicht so einfach, weil es eine relativ kleine, heterogene Gruppe ist, die man finden muss. Diese Studie ist aber jetzt in Vorbereitung und wird in nächster Zeit beginnen. Diese Studie wird mit dem Ziel anfangen, international 60 solcher Patienten zu finden, was ein ziemlich aufwendiges Projekt sein wird, weil es eben eine sehr kleine heterogene Gruppe ist. Wir sind aber da in den Vorbereitungen, und das läuft. Man muss auch darauf hinweisen: Das ist von den Commitments, die die EMA uns gegeben hat, das einzige, wo man noch

einmal neue Effektivitätsdaten haben will, abgesehen von den Langzeitbeobachtungsdaten. Bei allem anderen geht es um Sicherheit in speziellen Populationen.

Zum Thema PML würde ich gerne Herrn Rosen bitten, Stellung zu nehmen, weil er viel näher dran ist; vieles ist da zum Teil von Millennium gemacht worden.

Herr Dr. Rosen (Takeda Pharma Vertrieb): Wir nehmen natürlich sehr ernst, dass in dem breiten Krankheitsspektrum bei immunkompromittierten Patienten ein Risiko besteht, dass diese Virusreaktivierung auftritt. Wir hatten ein Safety Advisory Board gehabt; da haben uns Experten, Neurologen und auch Hämatonkologen, beraten. Sie sind ganz klar zu dem Schluss gekommen, dass das Nutzen-Risiko-Profil sehr, sehr stark zugunsten der Substanz ausfällt. Deswegen sind wir beraten worden, keine weiteren Schritte zu unternehmen. Wir machen natürlich weiterhin das Monitoring.

Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb): Ich muss noch dazusagen: In allen Studien, die laufen – wir haben zum Beispiel eine Safety-Studie, wir haben unsere nichtinterventionelle Studie hier in Deutschland –, gibt es natürlich spezielle Fragen, um Symptome, die zu einer PML gehören könnten, frühzeitig zu erkennen – was immer sehr schwierig ist, weil es ja unspezifisch anfängt. Wir haben schon einen sehr großen Fokus darauf, zu schauen, dass wir diese Patienten rechtzeitig erkennen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Frau Dr. Steiner? – Dann Frau Holtkamp, bitte.

Frau Holtkamp: Ich will noch einmal auf die Lebensqualität zurückkommen. Herr Mühler, Sie hatten vorhin auf die B-Symptome im Zusammenhang mit der Lebensqualität abgehoben. Gibt es denn in den diversen laufenden oder geplanten Studien auch eine Lebensqualitätserfassung im Hinblick auf die Nebenwirkungen, insbesondere auf die Polyneuropathie?

Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb): Unter den drei Faktbögen, die wir zum Beispiel für unsere nichtinterventionelle Studie verwenden und die auch von Millennium für andere laufende Studien jetzt verwendet werden, gibt es einen Faktbogen, der speziell für die periphere Neuropathie entsprechende Lebensqualitätsdaten erfasst und der auch validiert ist zur Lebensqualitätserfassung bei peripherer Neuropathie. Von den drei unterschiedlichen Faktbögen ist also einer für Fatigue, was ein Problem bei jeder Krebsbehandlung ist, einer für periphere Neuropathie, und einer für die Feststellung der Zufriedenheit bei der Behandlung als Ganzes, was Nebenwirkungen betrifft.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ist das hinreichend, Frau Holtkamp? Ist die Frage damit beantwortet, oder haben Sie noch eine Nachfrage?

Frau Holtkamp: Noch eine kleine Nachfrage. – Eine interventionelle Studie zu dem Thema Lebensqualität gibt es nicht?

Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb): Bei allen Studien, auch mit Brentuximab, die jetzt laufen, sind diese Faktbögen Teil der Studie. Es ist für mich immer ein bisschen schwierig, Aussagen zu treffen, weil ich natürlich Takeda Deutschland repräsentiere und über diese nichtinterventionelle Studie hier in Deutschland auch Kontrolle habe, während ich bei internationalen Studien nicht ganz genau weiß, wann welche Daten verfügbar sein werden. Ich

glaube allerdings, dass unsere Daten aus dieser nichtinterventionellen Studie am ehesten vorliegen werden, sodass ich Ihnen dann Daten zur Lebensqualität auch für diese periphere Neuropathie präsentieren kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Carl und Herr Eyding.

Herr Dr. Carl: Noch einmal zurück zur PML. Vielleicht wäre es sinnvoll, den Antikörperstatus zum JC-Virus mitlaufen zu lassen.

Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb): Das ist schwierig. Es ist bekannt, dass der John Cunningham Virus, der verantwortlich für die PML ist, in 70 bis 80 Prozent aller Menschen, aller Patienten in ruhendem Zustand vorhanden ist und erst bei extremer Immunsuppression wie bei HIV und anderen immunsuppressorischen Erkrankungen auftritt. Anhand des Antikörperstatus gegen John Cunningham Virus kann man sicherlich keine Prophylaxe ableiten. Die PML ist eine extrem seltene Reaktivierung eines Virus, der in 70 bis 80 Prozent der Patienten vorhanden ist. Ich weiß nicht, Herr Professor Schmitz, ob Sie Gegenteiliges sagen würden.

Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Ich glaube, man kann im Wesentlichen zustimmen. Wir sehen ja leider solche Fälle nicht nur bei dieser Substanz, sondern auch bei einigen Substanzen, sowohl Chemotherapeutika als auch Antikörper, die in irgendeiner Form so eine Kompromittierung des Immunsystems hervorrufen. Wie immer bei extrem seltenen Erkrankungen ist es extrem schwierig, ein Screening zu machen und dann vielleicht auch Risikogruppen zu definieren. Das ist ja das, was Sie wahrscheinlich möchten – mit großem Recht, weil das ja eine sehr schwere Erkrankung ist. Aber auch ich fürchte, dass es auf diesem Wege nicht geht. Wir hatten darüber zum Beispiel auch in unserer Studiengruppe gesprochen. Auf dem Wege wird es nicht funktionieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schmitz. – Herr Carl, ist das damit beantwortet? – Dann haben wir Herrn Eyding, bitte.

Herr Dr. Eyding: Sorry, ich muss noch einmal ganz weit zu meiner ersten Frage an Herrn Rosen zum PFS aus den Vorgängerstudien zurückspulen. Ich möchte doch gerne einmal wissen, wie das genau erfasst worden ist. Sind da die Patienten befragt worden, oder wie ist das gemacht worden?

Herr Dr. Rosen (Takeda Pharma Vertrieb): Die Patientenakten sind untersucht worden. Daraus sind die Daten erfasst worden.

Herr Dr. Eyding: Sie wissen aber nicht genau, wie Daten zum PFS in die Akten reingekommen sind, ob das irgendwelche Studiendaten waren oder ob das lokal bestimmte Daten für PFS waren. Das sind dann sehr unterschiedliche Daten für den Progress. Oder sehe ich das falsch?

Herr Dr. Rosen (Takeda Pharma Vertrieb): Da sind die Beurteilungen des Prüfarztes oder des Arztes, der zum Zeitpunkt natürlich nicht unbedingt immer Prüfarzt war, eingeflossen. Wenn Sie darauf hinauswollen: Es ist natürlich nicht so wie bei der Studie selber, dass das dann noch einmal von einem unabhängigen Komitee überprüft worden ist. Es ist aber so,

dass letzten Endes die Überprüfung der Daten der Studie durch ein unabhängiges Komitee mehr oder weniger die Prüfarzt-beurteilten PFS-Daten bestätigt haben. Da waren keine großen Unterschiede dabei.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das heißt, die Daten aus den Patientenakten sind noch einmal von einer Prüfgruppe gescreent worden. Oder wie muss ich das verstehen? Auf Plausibilität geprüft, oder?

Herr Dr. Rosen (Takeda Pharma Vertrieb): Ja, das ist Teil des Monitorings gewesen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, gut. Also Ausreißer oder offenbare Unrichtigkeiten hätten dort erkannt werden müssen. Das ist ja der Punkt. Wenn jeder jetzt Progress beurteilen kann, jeder irgendwas reinschreiben kann, ist das hübsch. Dann steht das drin, aber ob es valide ist, ist die nächste Frage. Und da hat es danach noch einmal eine Qualitätssicherung bei Ihnen gegeben, oder?

Herr Dr. Rosen (Takeda Pharma Vertrieb): Ich möchte sicherstellen, dass ich Ihre Frage beantworte. In der Studie selber sind die Daten von einer unabhängigen Expertengruppe beurteilt und dann bestätigt worden. Das ist in den vorhergehenden Therapien nicht erfolgt. Da hat man nur die Dokumentation in den Akten, die aber letzten Endes ja auch wichtige rechtskräftige Dokumente sind, genommen. Und das ist dann eben von Contract Research Organisations monitoriert worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Sie hatten eben, Frau Petri, noch Patientenzahlen und Kosten angesprochen. Für mich hat sich da relativ wenig bei der Vorbereitung als dissent herausgestellt. Gibt es dazu von den Bänken noch Fragen? – Möchten Sie dazu noch etwas vortragen, weil Sie es explizit erwähnt hatten?

Frau Petri (Takeda Pharma Vertrieb): Es war ja so, dass das IQWiG in seiner Bewertung der Patientenzahlen zu dem Schluss gekommen ist, dass insbesondere für die ALCL-Patienten die Spanne doch etwas größer anzunehmen ist als von uns gewählt. Wir würden nach wie vor sagen, dass der zweite Ansatz, den wir als valider im Dossier dargestellt haben – –

Herr Hecken (Vorsitzender): Der zielführende ist.

Frau Petri (Takeda Pharma Vertrieb): Genau.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Ja, bitte schön.

Herr Dr. Nocon: Ich will Sie nicht langweilen, aber ich habe noch eine Frage zu den historischen Kontrollen. Wie genau haben Sie die jetzt ausgewertet? Sie zitieren in der Stellungnahme zwei Studien: Sureda und Arai. Ist das das Ergebnis eines systematischen Reviews, sodass es keine anderen Studien außer diesen beiden gibt? Oder wie genau kommen Sie jetzt zu dieser Auswahl?

Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb): Wenn Sie fragen, ob von den 57 Publikationen, die bei der dokumentierten Literatursuche rausgekommen sind, nur zwei valide waren, muss

ich Ihnen leider antworten: Das kann ich nicht zeigen. Es gibt halt so wenige Publikationen mit historischen Daten beim Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation, dass von uns in unseren Diskussionen mit Experten und von mir bei meiner eigenen Literatursuche händerringend nach solchen historischen Kontrollen gesucht wurde. Auch in Gesprächen mit vielen Experten oder auch bei unserem Medical Advisory Board ist ganz konkret gesagt worden, dass keine weiteren historischen Daten irgendeinem Experten bekannt sind. Ich habe mir natürlich auch viele der Publikationen, die ich finden konnte, angeschaut; aber ich kann Ihnen leider keinen Bericht darüber geben. Es gibt keinen Search-Bericht darüber.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Eckhardt, bitte.

Frau Eckhardt: Sie haben ja bei den Gesamtüberlebensraten relativ große Spannweiten gesehen. Der Median ist natürlich schon sehr lang, aber die Spannweiten sind auch relativ groß. Haben Sie da noch weitere Analysen gemacht, zum Beispiel, welche Patienten besonders profitieren – vielleicht habe ich es überlesen –, ob man vielleicht abhängig vom Rezidivzeitpunkt der Vortherapie oder so irgendwelche Rückschlüsse ziehen kann?

Herr Dr. Mühler (Takeda Pharma Vertrieb): Bei der Überlebensrate bzw. beim Gesamtüberleben nach Brentuximabvedotin ist natürlich der Hauptfaktor, welche Patienten am längsten leben und welche leider relativ früh versterben, der Remissionsstatus, der mit Brentuximabvedotin erreicht wird. Die Gruppe der Patienten, die zu einer Komplettremission nach Brentuximabvedotin kamen, zeigt mit Abstand – das ist auch in unserer Stellungnahme beschrieben und in den neuen Publikationen der Nachbeobachtung ganz deutlich dargestellt worden – das beste Überleben, und von diesen Patienten sind auch relativ wenige bisher gestorben. Deshalb gibt es bei uns und bei den Ärzten und Patienten die Hoffnung, dass durch Brentuximabvedotin, wenn eine Komplettremission geschafft wird, ein langfristiges Überleben erreicht, eine langfristige Remission geschafft werden kann. Auf der anderen Seite ist natürlich das Gesamtüberleben der Patienten, die sozusagen schon progredient unter der Therapie sind – da gab es ja auch wenige Patienten –, relativ kurz. Das ist der Hauptpunkt, wo sich das Überleben unterscheidet.

Sie haben jetzt nach dem Rezidivzeitpunkt nach autologer Stammzelltransplantation gefragt. Das geht auch ein bisschen in Richtung der Frage von Herrn Eyding. Es gibt Risikofaktoren bei Patienten, die ein Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation haben. Nummer eins dieser prognostischen Faktoren ist der Zeitpunkt, wann nach der Transplantation dieses Rezidiv auftritt. Die meisten Autoren nehmen Zeitpunkte von vor und nach einem Jahr als prognostischen Faktor. Das spielt für unsere Behandlung mit Brentuximabvedotin keine Rolle. In der Studienauswertung ist ausdrücklich gezeigt worden, dass der Behandlungserfolg, also der Erfolg der Behandlung eines Patienten mit Brentuximabvedotin, völlig unabhängig davon ist, wann das Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation aufgetreten ist. Es ist eine sehr wichtige Erkenntnis aus diesen klinischen Studien gewesen, dass diese bisherigen negativ prognostischen Faktoren bei Brentuximabvedotin dadurch, dass es ein zielgerichteter Stoff ist, keine Rolle mehr spielen.

Um auch noch einmal auf die Frage von Herrn Eyding zurückzukommen: Wir haben uns diesen Faktor, wann das Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation war, natürlich auch in den historischen Kontrollen unserer Studien angeschaut. Bei den historischen Kontrollen waren es ungefähr 12 Monate. Was auch immer so ist: Die eine Hälfte machen wir innerhalb

von 12 Monaten, die andere Hälfte nachher. In unserer Studie war der Median ungefähr 11,x Monate – ich kann es jetzt nicht ganz genau sagen; da müsste ich nachschauen –, also um die 11 Monate herum. Das heißt, die prognostischen Faktoren zwischen unserer Studie und der historischen Kontrolle liegen sehr nahe beieinander.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ist die Frage damit beantwortet, Frau Eckhardt? – Herr Müller, noch eine Nachfrage, bitte.

Herr Müller: Ich habe noch eine Nachfrage an den Vertreter der DGHO. Wir diskutieren ja jetzt im Anschluss in der Nutzenbewertung den Remissionswert, die komplette Remission als Surrogat. Sie kritisieren das in der schriftlichen Stellungnahme. Können Sie vielleicht darauf noch einmal eingehen, ob es hier Besonderheiten bei der Lymphomtherapie gibt? Und was bedeutet jetzt Remission in dieser Indikation?

Herr Prof. Dr. Schmitz (DGHO): Die DGHO hat sich ein bisschen daran gestoßen, dass Sie sehr auf Gesamtüberleben als einzigen Parameter für den Erfolg oder Misserfolg einer Therapie bestanden haben. In Studien zu aggressiven Lymphomen bei Hodgkin-Patienten, um das gleich zu sagen, gibt es meines Wissens derartige Daten nicht. Aber es ist auch ein Lymphom. Es gibt Untersuchungen dazu, dass man zum Beispiel die Rate der kompletten Remission bei aggressiven Lymphomen sehr wohl mit hoher Zielgenauigkeit als Prädiktor für das, was dann an progressionsfreiem bzw. ereignisfreiem Überleben oder Gesamtüberleben gemessen wird, nehmen kann. Es gibt also schon sehr ernsthafte Untersuchungen oder Studien zu diesem Thema bei aggressivem B-Zell-Lymphom. Bei Hodgkin-Lymphom gibt es das so nicht.

Aber die Beobachtung, die Herr Mühler geschildert hat, dass Patienten mit kompletter Remission nahezu von jeder Therapie, nahezu bei jeder Krebserkrankung immer sehr viel besser und länger profitieren als diejenigen, die nur eine partielle oder sogar weniger als eine partielle Remission erreichen, ist ja nicht sehr originell oder sehr neu. Das ist einfach das, was man immer so sieht. Deswegen ist in den Studien, die mit Brentuximabvedotin durchgeführt worden sind, auch dieses Gesamtansprechen – Overall Survival und progressionsfreies Überleben – zusammengenommen worden, weil das halt die Patienten sind, von denen man erwarten kann, dass sie profitieren, während die anderen Patienten, die keinen dieser Parameter erreichen, erfahrungsgemäß immer nur sehr kurz, wenn überhaupt, von so einer Substanz profitieren.

Ich glaube, man muss es ein klein bisschen relativieren. Ich persönlich glaube – und das wollte auch die DGHO zum Ausdruck bringen –, dass es nicht völlig sinnlos ist, neben dem Parameter „Overall Survival“ auch die Rate an kompletter Remission oder an partieller Remission zu messen. Das hat schon Konsequenzen für das weitere Überleben der Patienten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ist Ihre Frage damit beantwortet, Herr Müller? – Dann frage ich noch einmal in die Runde: Gibt es weitere Fragen? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Gibt es aus Ihrer Sicht noch Wünsche zum ergänzenden Vortrag? – Das ist auch nicht der Fall.

Dann bedanke ich mich ganz herzlich für die etwas länger als einstündige und aus meiner Sicht interessante Diskussion, bei der wir doch die eine oder andere wichtige Frage noch klären konnten. Wir werden jetzt auf der Basis dieser mündlichen Anhörung und in Auswer-

tung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens die notwendigen Entscheidungen zu treffen haben.

Danke, dass Sie da waren! Bis zum nächsten Mal, kann man ja fast schon sagen. Wir sind ja fast schon ein eingespieltes Team. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12.42 Uhr