

Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: Hodgkin-Lymphom, Erstlinie)

Beschluss vom: 5. September 2019
In Kraft getreten am: 5. September 2019
BAnz AT 27.09.2019 B1

gültig bis: unbefristet

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 06.02.2019):

ADCETRIS® wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

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 11 1. Halbsatz SGB V 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.

Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV

Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin:

Nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV

Offene Phase III-Studie ECHELON-1 (Datenschnitt vom 20. April 2017):

Brentuximab Vedotin + Doxorubicin + Vinblastin + Dacarbazin (A+AVD) vs.

Doxorubicin + Bleomycin + Vinblastin + Dacarbazin (ABVD)

Mortalität

Endpunkt	A + AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^b [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben (OS)					
	425 ^c	n. e. [n. e.; n. e.] 14 (3)	421 ^c	n. e. [n. e.; n. e.] 26 (6)	0,52 [0,27; 0,995] 0,044

Morbidität

Endpunkt	A + AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^d [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Modifiziertes Progressionsfreies Überleben (mPFS)^e					
	425 ^c	n. e. [n. e.; n. e.] 77 (18)	421 ^c	n. e. [n. e.; n. e.] 102 (24)	0,71 [0,53; 0,96] 0,023

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 17. Juni 2019) und dem Amendement zur Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 5. September 2019), sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	A + AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Rezidivfreies Überleben (RFS)					
	335 ^g	n. e. [n. e.; n. e.] 40 (12)	327 ^g	n. e. [n. e.; n. e.] 60 (18)	HR: 0,64 ^b [0,43; 0,96] 0,031 RR: 0,65 [0,45; 0,94] 0,021 ^h

Endpunkt	A + AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Mittelwert [SD]	N	Mittelwert [SD]	Mittelwertdifferenz [95 %-KI] p-Wert ⁱ
Gesundheitsstatus (EQ-5D VAS)^j					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	73,96 [20,76]	421 ^c	76,70 [18,96]	-2,74 [-5,63; 0,14] 0,062
9 Monate nach EoT	425 ^c	82,38 [19,96]	421 ^c	82,28 [17,01]	0,11 [-2,92; 3,13] 0,945

Endpunkt	A + AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Mittelwert [SD]	N	Mittelwert [SD]	Mittelwertdifferenz ^k [95 %-KI] p-Wert ⁱ
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Veränderung zur Baseline^l					
Skala Fatigue					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-8,12 [30,76]	421 ^c	-14,42 [27,41]	6,18 [2,99; 9,37] <0,001 Hedges' g 0,28 [0,14; 0,43]
9 Monate nach EoT	425 ^c	-20,00 [29,22]	421 ^c	-19,17 [28,79]	-0,68 [-3,84; 2,47] 0,670
Skala Schmerz					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-8,56 [29,68]	421 ^c	-12,28 [28,55]	5,02 [2,05; 7,99] <0,001 Hedges' g 0,25 [0,10; 0,39]
9 Monate nach EoT	425 ^c	-14,86 [29,10]	421 ^c	-13,03 [28,79]	-0,77 [-3,80; 2,26] 0,619
Skala Übelkeit und Erbrechen					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-1,64 [17,76]	421 ^c	-4,11 [17,42]	1,72 [0,10; 3,34] p=0,037 Hedges' g 0,16 [0,01; 0,30]
9 Monate nach EoT	425 ^c	-4,07 [14,95]	421 ^c	-4,67 [17,90]	-0,43 [-2,07; 1,22] 0,610
Item Dyspnoe					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-5,83 [30,46]	421 ^c	-4,54 [30,69]	-2,29 [-5,43; 0,86] 0,154
9 Monate nach EoT	425 ^c	-10,66 [27,67]	421 ^c	-10,07 [28,70]	-2,34 [-5,07; 0,39] 0,093

(Fortsetzung)

Endpunkt	A + AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Mittelwert [SD]	N	Mittelwert [SD]	Mittelwertdifferenz ^k [95 %-KI] p-Wert ⁱ
Item Appetitverlust					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-14,98 [29,67]	421 ^c	-15,24 [32,94]	1,47 [-1,32; 4,26] 0,303
9 Monate nach EoT	425 ^c	-18,31 [29,80]	421 ^c	-17,76 [30,93]	-0,54 [-2,97; 1,89] 0,660
Item Schlaflosigkeit					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-12,93 [36,55]	421 ^c	-18,19 [36,07]	4,20 [0,55; 7,86] 0,024 Hedges' g 0,17 [0,02; 0,31]
9 Monate nach EoT	425 ^c	-19,05 [32,82]	421 ^c	-17,99 [34,46]	-1,83 [-5,42; 1,76] 0,317
Item Obstipation					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-4,30 [28,04]	421 ^c	-4,80 [25,85]	0,16 [-2,58; 2,90] 0,911
9 Monate nach EoT	425 ^c	-7,05 [24,74]	421 ^c	-7,38 [25,45]	-1,07 [-3,39; 1,25] 0,365
Item Diarrhö					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-2,85 [21,77]	421 ^c	0,00 [20,70]	-2,09 [-4,26; 0,08] 0,059
9 Monate nach EoT	425 ^c	-3,54 [20,47]	421 ^c	-0,12 [19,58]	-2,98 [-5,23; -0,74] 0,009 Hedges' g -0,22 [-0,38; -0,05]

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	A + AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Mittelwert [SD]	N	Mittelwert [SD]	Mittelwertdifferenz ^k [95 %-KI] p-Wert ⁱ
EORTC QLQ-C30 – Veränderung zur Baseline^m					
Globale Skala Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	5,92 [24,05]	421 ^c	10,40 [23,70]	-4,43 [-7,01; -1,85] <0,001 Hedges' g -0,25 [-0,40; -0,11]
9 Monate nach EoT	425 ^c	16,24 [22,86]	421 ^c	14,62 [23,13]	1,75 [-0,90; 4,40] 0,196
Skala physische Funktion					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-1,72 [22,59]	421 ^c	5,44 [20,56]	-6,59 [-9,05; -4,12] <0,001 Hedges' g -0,39 [-0,54; -0,24]
9 Monate nach EoT	425 ^c	7,45 [20,12]	421 ^c	9,08 [19,60]	-0,99 [-3,13; 1,15] 0,363
Skala Rollenfunktion					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	1,96 [34,65]	421 ^c	10,34 [32,29]	-9,09 [-12,71; -5,47] <0,001 Hedges' g -0,37 [-0,51; -0,22]
9 Monate nach EoT	425 ^c	16,16 [32,48]	421 ^c	14,71 [32,16]	0,48 [-2,73; 3,69] 0,770
Skala emotionale Funktion					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	7,32 [22,02]	421 ^c	7,61 [19,51]	-1,44 [-3,95; 1,06] 0,259
9 Monate nach EoT	425 ^c	13,00 [23,53]	421 ^c	8,36 [21,30]	2,31 [-0,52; 5,15] 0,110

(Fortsetzung)

Endpunkt	A + AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Mittelwert [SD]	N	Mittelwert [SD]	Mittelwertdifferenz ^k [95 %-KI] p-Wert ⁱ
Skala kognitive Funktion					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-1,51 [21,03]	421 ^c	-1,02 [20,60]	0,91 [-3,48; 1,65] 0,485
9 Monate nach EoT	425 ^c	2,91 [19,59]	421 ^c	-0,40 [21,04]	3,06 [0,39; 5,73] 0,025 Hedges' g 0,19 [0,02; 0,35]
Skala soziale Funktion					
End of Treatment (EoT) Visite	425 ^c	-0,37 [30,24]	421 ^c	6,89 [29,13]	-8,50 [-11,96; -5,03] <0,001 Hedges' g -0,36 [-0,51; -0,21]
9 Monate nach EoT	425 ^c	11,76 [27,05]	421 ^c	10,80 [29,88]	0,10 [-3,16; 3,36] 0,952

Nebenwirkungen

Endpunkt	A + AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ⁿ
Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt					
	424 ^o	416 (98)	413 ^o	403 (98)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	424 ^o	170 (40)	413 ^o	114 (28)	1,45 [1,20; 1,77] 0,00014
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	424 ^o	352 (83)	413 ^o	278 (67)	1,23 [1,14; 1,34] <0,0001

(Fortsetzung)

Endpunkt	A + AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ⁿ
Abbruch ≥ 1 Komponente der Studienmedikation wegen UE					
	424 ^o	44 (10)	413 ^o	66 (16)	0,65 [0,46; 0,93] 0,01651
Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 1 % in einem Studienarm und statistischer Signifikanz zum Niveau p ≤ 0,05 auf SOC-Ebene					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	424 ^o	279 (66)	413 ^o	197 (48)	1,38 [1,22; 1,56] < 0,0001
Untersuchungen	424 ^o	85 (20)	413 ^o	152 (13)	1,59 [1,16; 2,19] 0,0036
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	424 ^o	72 (17)	413 ^o	44 (11)	1,59 [1,12; 2,26] 0,0081
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	424 ^o	64 (15)	413 ^o	20 (5)	3,12 [1,92; 5,06] <0,0001
Erkrankungen des Nervensystems	424 ^o	47 (11)	413 ^o	18 (4)	2,54 [1,50; 4,30] 0,0003
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	424 ^o	24 (6)	413 ^o	12 (3)	1,95 [0,99; 3,84] 0,0497
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	424 ^o	14 (3)	413 ^o	2 (0,5)	6,82 [1,56; 29,8] 0,0029
Psychiatrische Erkrankungen	424 ^o	10 (2)	413 ^o	2 (0,5)	4,87 [1,07; 22,1] 0,0227

(Fortsetzung)

Endpunkt	A + AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ⁿ
SUE mit Inzidenz \geq 5% in einem Studienarm (SOC; PT) und statistischer Signifikanz zum Niveau $p \leq 0,05$					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	424 ^o	85 (20)	413 ^o	32 (8)	2,59 [1,76; 3,80] <0,0001
<i>Febrile Neutropenie</i>	424 ^o	71 (17)	413 ^o	29 (7)	2,39 [1,58; 3,59] <0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	424 ^o	37 (9)	413 ^o	16 (4)	2,25 [1,27; 3,99] 0,0040
UE von besonderem Interesse (CTCAE-Grad \geq 3 und SUE) und statistischer Signifikanz zum Niveau $p \leq 0,05$					
Interstitielle Lungenerkrankung (SMQ)					
CTCAE-Grad \geq 3	424 ^o	4 (<1)	413 ^o	13 (3)	0,30 [0,10; 0,91] 0,0239
SUE	424 ^o	4 (<1)	413 ^o	12 (3)	0,33 [0,11; 0,999] 0,0383
Jegliche periphere Neuropathie (SMQ)					
CTCAE-Grad 3	424 ^o	40 (9)	413 ^o	8 (2)	4,87 [2,31; 10,28] 0,0001
Periphere motorische Neuropathie (SSQ)					
CTCAE-Grad 3	424 ^o	12 (3)	413 ^o	0	n. b. 0,0006
Periphere sensorische Neuropathie (SSQ)					
CTCAE-Grad 3	424 ^o	36 (8)	413 ^o	8 (2)	4,38 [2,06; 9,32] <0,0001
Neutropenie (PT Neutropenie und PT erniedrigte Neutrophilenzahl)					
CTCAE-Grad 4	424 ^o	200 (47)	413 ^o	113 (27)	1,72 [1,43; 2,08] <0,0001
SUE	424 ^o	18 (4)	413 ^o	2 (<1)	8,77 [2,05; 37,54] 0,0004

(Fortsetzung)

Endpunkt	A+ AVD		ABVD		A + AVD vs. ABVD
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert ⁿ
Febrile Neutropenie (PT)					
CTCAE-Grad 3	424 ^o	56 (13)	413 ^o	25 (6)	2,18 [1,39; 3,43] 0,0005
CTCAE-Grad 4	424 ^o	24 (6)	413 ^o	10 (2)	2,34 [1,13; 4,83] 0,0177
SUE	424 ^o	71 (17)	413 ^o	29 (7)	2,39 [1,58; 3,59] <0,0001
Neutropenie des Schweregrades 3 oder 4 mit Infektion					
	424 ^o	96 (23)	413 ^o	60 (15)	1,56 [1,16; 2,09] 0,0026
<p>a) Angaben zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied, eigene Berechnung.</p> <p>b) Hazard Ratio und 95%-KI basierend auf Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Region und Anzahl der IPFP-Risikofaktoren. P-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>c) ITT-Population der Subgruppe des Stadiums IV (zulassungskonforme Population).</p> <p>d) Hazard Ratio und 95%-KI basierend auf unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell. P-Wert basierend auf unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>e) Zeit ab Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer progressiven Erkrankung, des Todes jeder Ursache oder bei Patienten mit einem unvollständigen Ansprechen gemäß IRF: der Erhalt einer anschließenden antineoplastischen Chemo- oder Strahlentherapie für HL (Zweitlinientherapie) nach planmäßigen Abschluss der Erstlinienbehandlung.</p> <p>f) Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach Ende der Erstlinientherapie eine CR aufwiesen; Subgruppe des Stadiums IV.</p> <p>g) Anteil der Patienten mit CR der Subgruppe mit Stadium IV.</p> <p>h) Chi-Quadrat-Test</p> <p>i) t-Test; zweiseitiger p-Wert</p> <p>j) Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand.</p> <p>k) LS Mean Difference basierend auf gemischtem linearem Modell mit wiederholten Messungen (unabhängige Variablen (feste Effekte): Behandlungsgruppe, Studienvs, Interaktionsterm zwischen Behandlungsgruppe und Studienvs, Baseline-Wert, Interaktionsterm zwischen Baseline-Wert und Studienvs und die Stratifizierungsfaktoren Region und IPFP-Risikofaktorenanzahl). Nur Messwerte zu EoT und 9 Monate nach EoT im Modell berücksichtigt.</p> <p>l) Höhere Werte bedeuten eine schwerere Symptomatik.</p> <p>m) Höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität.</p> <p>n) Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test</p> <p>o) Sicherheitspopulation der Subgruppe des Stadiums IV (zulassungskonforme Population).</p>					
<p>Verwendete Abkürzungen:</p> <p>AD = Absolute Differenz; A + AVD = Brentuximab Vedotin + Doxorubicin + Vinblastin + Dacarbazin; ABVD = Doxorubicin + Bleomycin + Vinblastin + Dacarbazin; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 Item; EoT = End of Treatment Visite; EQ-5D VAS = EuroQoL-5-Dimensions visual analogue scale; HL = Hodgkin Lymphom; HR = Hazard Ratio; IRF = independent review facility (unabhängige Prüfstelle); KI = Konfidenzintervall; mPFS = modifiziertes Progressionsfreies Überleben; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; OS = Gesamtüberleben; PT = Preferred Term; RR = Relatives Risiko; SD = Standardabweichung; SMQ = Standardised MedDRA Query; SOC = System Organ Class; SSQ = Standardised Search Query; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus</p>					

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

Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV

ca. 220 – 380 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: Brentuximab Vedotin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Juni 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Brentuximab Vedotin darf nur durch in der Therapie von Patienten mit Hodgkin Lymphom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Brentuximab Vedotin	85.277,04 €
Doxorubicin	1.530,16 €
Vinblastin	3.036,24 €
Dacarbazin	1.600,08 €
Gesamt	91.443,52 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
Pegfilgrastim (G-CSF Prophylaxe)	7.212,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. August 2019)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Brentuximab Vedotin	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	2	12	852 €
Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	12	972 €
Vinblastin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	12	972 €
Dacarbazin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2	12	972 €