

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®)

Takeda GmbH

Modul 3 F

In Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)

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

Stand: 21.06.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	35
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	36
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	37
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	41
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	41
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	44
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	51
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	55
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	55
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	57
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	57
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	60
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	60
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	81
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	81
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	82
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	86
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	87
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	87
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	88
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	89

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: PTCL-Subtypen gemäß WHO-Klassifikation	17
Tabelle 3-2: Altersverteilung neu aufgetretener reifzelliger T-/NK-Zell-Lymphome in Deutschland im Jahr 2016 (ICD-10 C84)	28
Tabelle 3-3: Relativer Anteil der PTCL-Subtypen in Europa (PTCL-Projekt) und Berechnung der Anzahl der sALCL (Zulassungspopulation) in Deutschland.....	30
Tabelle 3-4: Berechnung der Inzidenz zulassungsrelevanter sALCL in Deutschland.....	31
Tabelle 3-5: Inzidenz peripherer und kutaner T-Zell-Lymphome in Deutschland von 2010 bis 2016 (ICD-10 C84 und C86)	32
Tabelle 3-6: Geschätzte Entwicklung der zukünftigen jährlichen Inzidenz des systemischen anaplastischen großzelligen Lymphoms (sALCL) bei Erwachsenen in Deutschland bis zum Jahr 2025.....	33
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	35
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	53
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	54
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	55
Tabelle 3-17: Dosierungsempfehlungen für die Monotherapie bei Neutropenie.....	63
Tabelle 3-18: Dosierungsempfehlungen für die Kombinationstherapie bei Neutropenie.....	63
Tabelle 3-19: Dosierungsempfehlungen für die Monotherapie für den Fall, dass sich eine periphere sensorische oder motorische Neuropathie entwickelt oder verschlechtert	64
Tabelle 3-20: Dosierungsempfehlungen für die Kombinationstherapie für den Fall, dass sich eine periphere sensorische oder motorische Neuropathie entwickelt oder verschlechtert	65

Tabelle 3-21: Nebenwirkungen von ADCETRIS®	75
Tabelle 3-22: Zusammenfassung des Risikomanagementplans (RMP Vers. 15.2 nach Tabelle Summary Table of Risk Minimization Measures)	83
Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	88

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Häufigkeit der PTCL-Entitäten gemäß internationalem PTCL-Projekt	19
Abbildung 2: Inzidenz reifzelliger T-/NK-Zell-Lymphome nach Altersgruppe im Jahr 2016 (ICD10 C84).....	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AITL	Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom
ALCL (ALK+)	Anaplastisches großzelliges T-/NK-Zell-Lymphom, ALK-positiv
ALCL (ALK-)	Anaplastisches großzelliges T-/NK-Zell-Lymphom, ALK-negativ
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
alloSCT	Allogene Stammzelltransplantation
ANKTCL	Aggressive NK-Zell-Leukämie
ATLL	Adulte(s) T-Zell-Leukämie/Lymphom
autoSCT	Autologe Stammzelltransplantation
CD30	Cluster of Differentiation 30
CHP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison
CHOEP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin (Oncovin), Etoposid, Prednison
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin (Oncovin), Prednison
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CRP	C-reaktives Protein
CTCL	Kutanes T-Zell-Lymphom
DFL	Durchstechflasche
DDD	Defined Daily Dose
EATL	Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
ENKTL	Extranodales NK-/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FFS	Therapieversagensfreie Überleben (failure-free survival)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HSTL	Hepatosplenisches γ/δ -T-Zell-Lymphom
IFK	Infusionslösungskonzentrat
IPI	Internationaler prognostischer Index

IU	International Unit
IVAC	Ifosfamid, Cytarabin, Etoposid
IVE/MTX	Ifosfamid, Etoposid, Vincristin, Methotrexat
LDH	Laktatdehydrogenase
MEITL	Monomorphes epitheliotropes intestinales T-Zell-Lymphom
NK-Zellen	Natural Killer-Zellen
PFS	Progressionsfreies Überleben
PIT	Prognostic Index for PTCL-NOS
PTCL	Peripheres T-Zell-Lymphom
PTCL-NOS	Peripheres T-Zell-Lymphom – nicht weiter spezifiziert (not otherwise specified)
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert-Koch-Institut
sALCL	Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom
SPTCL	Subkutanes T-Zell-Lymphom vom Pannikulitis-Typ
SCT	Stammzelltransplantation
SGB	Sozialgesetzbuch
SMILE	Asparaginase, Methotrexat, Ifosfamid, Dexamethason, Etoposid
TBL	Tabletten
TFH	Follikuläre T-Helfer-Zelle
T-LGL	T-Zell-Leukämie großer granulierter Lymphozyten
T-PLL	T-Zell-Prolymphozyten-Leukämie
VCAP-AMP-VECP	Vincristin, Cyclophosphamid, Doxorubicin (Adriamycin), Prednison [VCAP], Doxorubicin (Adriamycin), Ranimustin, Prednison [AMP], Vindesin, Etoposid, Carboplatin, Prednison [VECP]
VIPD	Etoposid, Ifosfamid, Cisplatin, Dexamethason
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das vorliegende Nutzendossier bezieht sich auf Brentuximab Vedotin (Adcetris®) in dem Anwendungsgebiet F „in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)“ (1). Es handelt sich um eine erneute Nutzenbewertung von

Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet F aufgrund der Befristung des Beschlusses der Erstbewertung vom 03.12.2020 bis zum 01.07.2021 (2).

Basierend auf der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für Seltene Leiden (*Orphan Drug*) hat Brentuximab Vedotin am 15. Januar 2009 durch die Europäische Zulassungsbehörde für Arzneimittel (European Medicines Agency, EMA) den Status eines Arzneimittels für die Behandlung Seltener Leiden erhalten (EU/3/08/596 (3)). Diesen Status bestätigte das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) der EMA am 23.04.2020 auch für die vorliegende Indikation PTCL (4). Entsprechend § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs mit der Zulassung der medizinische Zusatznutzen als belegt (5).

Im vorliegenden Dossier für Brentuximab Vedotin wird das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassung als Orphan Drug und der die Zulassung begründenden ECHELON-2-Studie bestimmt (1). In der pivotalen, randomisierten, aktiv kontrollierten, doppelblinden, Doppel-Dummy-Studie ECHELON-2 (SGN35-014) wurde Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison) bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandeltem CD30+ PTCL mit der Kombinationschemotherapie CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) verglichen (6).

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin in der Indikation „in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)“ wird daher gegenüber CHOP dargestellt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Wie im Abschnitt 3.1.1 beschrieben, handelt es sich bei Brentuximab Vedotin um ein „Arzneimittel zur Behandlung eines Seltenen Leidens“. Der medizinische Zusatznutzen gilt durch die Zulassung als belegt, das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise wird gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V auf der Grundlage der Zulassungsstudie bestimmt (5).

Eine G-BA-Beratung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für Orphan Drugs nicht erforderlich. Für den Fall, dass Brentuximab Vedotin den Status als Arzneimittel für ein Seltenes Leiden verliert oder die 50 Mio. € Umsatzgrenze überschreitet, wurde jedoch eine Beratung durchgeführt (7).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fand am 07. Februar 2019 statt (Beratungsanforderung 2018-B-254) (7). Der G-BA hat für das bewertungsgegenständliche Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt (7):

1. Für Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandeltem CD30+ systemischen anaplastischen großzelligem Lymphom (sALCL) ist zweckmäßige Vergleichstherapie:

eine Polychemotherapie CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison)

oder

CHOEP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Etoposid, Prednison)

Die in der Zulassungsstudie ECHELON-2 verwendete Vergleichstherapie CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison), die im vorliegenden Dossier zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens verwendet wird, entspricht damit der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie für das zugelassene Anwendungsgebiet (in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)). Alle Komponenten dieser Polychemotherapie (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) sind für die Behandlung von bislang unbehandeltem sALCL auf der Basis einer Zulassung für Non-Hodgkin-Lymphome arzneimittelrechtlich zugelassen (8-11). Ferner sieht der G-BA sowohl CHOP als auch CHOEP auf Grundlage der vorliegenden Evidenz als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen für Patienten mit sALCL. Keiner der beiden Therapieoptionen wird vom G-BA ein Vorrang eingeräumt.

In der Erstbewertung zum vorliegenden Anwendungsgebiet F (systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom (sALCL)), die am 3.12.2020 abgeschlossen wurde, bewertete der G-BA Brentuximab Vedotin im Vergleich zu CHOP, erklärte aber „eine wesentliche Unsicherheit der Studie ECHELON-2 besteht darin, dass das im Kontrollarm eingesetzte CHOP-Regime für den größeren Teil der von der Studie umfassten Patientenpopulation nicht dem derzeit als allgemein anerkannt angesehenen Behandlungsstandard in Deutschland entspricht“ (12).

Dies ist jedoch auf Basis der vorliegenden Evidenz nicht zutreffend. Gemäß § 6 der G-BA-Verfahrensordnung ist die zweckmäßige Vergleichstherapie, und daher im weiteren Sinne der geeignete Studienkomparator, maßgeblich auf Grundlage des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse festzulegen (13). Dabei wird regelhaft nur valide Evidenz aus klinischen Untersuchungen berücksichtigt. Es liegt jedoch keine valide Evidenz für einen Wirksamkeitsunterschied zwischen CHOP und CHOEP vor. In den Tragenden Gründen verweist der G-BA in diesem Zusammenhang auf die Publikation von Schmitz et al. von 2010 (14). In der darin diskutierten retrospektiven Analyse wird ein Vorteil von CHOEP gegenüber

CHOP hinsichtlich des Endpunkts EFS konstatiert. EFS wurde dabei aber unabhängig von der Bezeichnung weitestgehend vergleichbar mit PFS in der Studie ECHELON-2 operationalisiert. Dieser Endpunkt wurde vom G-BA als nicht patientenrelevant erachtet und im Rahmen der Nutzenbewertung trotz des beträchtlichen Vorteils für Brentuximab Vedotin nicht berücksichtigt. Eine Bewertung der Unterschiede zwischen den beiden Schemata, CHOP und CHOEP, in der Gesamtschau ist ferner auch deswegen nicht möglich, weil unerwünschte Ereignisse unberücksichtigt blieben und nicht systematisch Teil der Auswertung von Schmitz et al. waren (14). Dies ist insbesondere deswegen relevant, weil mit Etoposid eine beträchtliche Toxizität assoziiert ist. Etoposid kann schwerwiegende Myelosuppressionen hervorrufen. Im Core Safety Profile des BfArM wird dies als sehr häufige Nebenwirkung angeführt (15). Sekundär-Leukämien sind dort als häufige Nebenwirkung genannt.

Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass in der Publikation von Schmitz et al. der EFS-Unterschied nur für zum Teil artifizielle Teilpopulationen der PTCL-Patienten vorlag: ALK-positive Patienten und Patienten jünger als 60 Jahre, die gleichzeitig keinen erhöhten LDH-Wert aufwiesen (14). Für ALK-negative Patienten wurde kein Unterschied festgestellt, ebenso wenig hinsichtlich anderer relevanter Wirksamkeitsendpunkte. Insofern ist die Aussage nicht zutreffend, dass ein Großteil der ECHELON-2 Studienpopulation evidenzbasiert mit CHOEP hätte behandelt werden sollen. Ganz im Gegenteil: nur 35% (Interventionsarm) bzw. 32% (Vergleichsarm) der sALCL-Patienten in der ECHELON-2 Studie waren unter 60 Jahre alt und hatten keinen erhöhten LDH-Wert zu Baseline; nur 30% (A+CHP-Arm) bzw. 32% (CHOP-Arm) waren ALK-positiv. Auch unter Berücksichtigung der Ergebnisse dieser Publikation, ist die Behandlung der ECHELON-2-Studienpatienten mit CHOP weit überwiegend sachgerecht.

Auch was den Expertenkonsens, abgebildet in Leitlinien angeht, ist CHOEP nicht zu bevorzugen. Wo seit der Zulassung von BV+CHP aktualisierte Leitlinien wie die NCCN-Guidelines vorrangig nur diese Kombination nennen (16), empfehlen die noch nicht aktualisierten Leitlinien primär keineswegs CHOP oder CHOEP, sondern nach Möglichkeit den Einschluss in eine klinische Studie. Dies wird mit den unzureichenden Behandlungsergebnisse mit den ehemaligen Standardtherapien und der spärlichen Datenlage begründet (ESMO, Onkopedia) (17, 18).

Zusammenfassend gibt es keine geeignete Grundlage für die Kritik des G-BA und die hochwertige Evidenz von Brentuximab Vedotin gegenüber CHOP sollte ohne Einschränkung berücksichtigt werden.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern

Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben aus diesem Abschnitt entstammen einer orientierenden Recherche zu aktuellen Leitlinien zur Therapie von bisher unbehandeltem sALCL, den aktuellen Fachinformationen von ADCETRIS® und den erwähnten Chemotherapeutika (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Etoposid, Prednison), dem Protokoll zum Beratungsgespräch vom 07.02.2019, dem G-BA-Beschluss und den tragenden Gründen zum G-BA-Beschluss der Erstbewertung zum vorliegenden Anwendungsgebiet F (1, 2, 7, 8, 10-12, 17-19).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Takeda GmbH. Fachinformation ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2021; 2021. Available from: www.fachinfo.de, letzter Zugriff 21.06.2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom) vom 3. Dezember 2020; 2020b. Available from: www.g-ba.de/downloads/39-261-4589/2020-12-03_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-564_BAnz.pdf, letzter Zugriff am 21.03.2021.
3. Europäisches Parlament und Rat. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.1.2000, S. 1). Geändert durch Verordnung (EG) Nr. 596/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009. Amtsblatt der Europäischen Union. 2009:1-10.
4. European Medicines Agency. Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of type II variation of a designated orphan medicinal product; EU/3/08/595, Sponsor: Takeda Pharma A/S vom 23.04.2020. 2020a. p. 1-12.
5. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung -

AM-NutzenV), zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 9.8.2019 I 1202 2019. Available from: http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html (Zugriff am 14.04.2020).

6. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10168):229-40.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-254. 2019. p. 1-14.

8. TEVA. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: März 2020;. 2020a. Available from: www.fachinfo.de, letzter Zugriff: 21.03.2021.

9. TEVA. Fachinformation Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg / ml Injektionslösung, Stand: Februar 2020;. 2020b. Available from: www.fachinfo.de, letzter Zugriff: 21.03.2021.

10. Merck Serono GmbH. Fachinformation Decortin® Tabletten, Stand: September 2020; 2020. Available from: www.fachinfo.de, letzter Zugriff 21.03.2021.

11. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan, Stand Januar 2015; 2015. Available from: www.fachinfo.de, letzter Zugriff: 21.03.2021.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschlusse des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom (sALCL)), vom 3. Dezember 2020; 2020a. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7107/2020-12-03_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-564_TrG.pdf, letzter Zugriff 21.03.2021.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 und in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert am 15. Oktober 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT am 19.04.2021 B2 und in Kraft getreten am 20. April 2021. 2020c.

14. Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, 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*. 2010;116(18):3418-25.

15. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Core Safety Profile Etoposide 2012. Available from: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/EN/Drugs/vigilance/PSURs/csp/e-f/etoposide.pdf;jsessionid=26042D6145F7D5EA78154308CA344CD7.2_cid507?_blob=publicationFile&v=2, letzter Zugriff 24.05.2021.

16. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), T-Cell Lymphomas, Version 1.2021 2021. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf, letzter Zugriff 26.05.2021.

17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Periphere T-Zell Lymphome. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. (Onkopedia-Leitlinie) 2019. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/periphere-t-zell-lymphome/@@guideline/html/index.html>, letzter Zugriff 21.03.2021.

18. d'Amore F, Gaulard P, Trumper L, Corradini P, Kim WS, Specht L, et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v108-15.

19. Cheplapharm Arzneimittel GmbH. Fachinformation ETOPOPHOS, Stand Juli 2019; 2019. Available from: www.fachinfo.de, letzter Zugriff 21.03.2021.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Das systemische anaplastische großzellige Lymphom (sALCL) zählt zu den peripheren T-Zell-Lymphomen (PTCL). Diese auch periphere T-/NK-Zell-Lymphome genannten Neoplasien werden der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) zugerechnet. PTCL sind eine heterogene Gruppe seltener, durch Transformation reifer, peripherer T-Lymphozyten verursachter Krankheitsbilder, die sich meist durch einen klinisch aggressiven Verlauf und eine schlechte Prognose auszeichnen. Weltweit entfallen zwischen 5 % und 20 % aller NHL auf PTCL (1-3). Klinisch charakteristisch sind Lymphadenopathie, häufig auch B-Symptome und extranodale Beteiligungen.

Klassifikation

Die PTCL werden in zahlreiche, teils sehr seltene Subtypen untergliedert. Die Klassifizierung ist komplex und resultiert, erschwert durch den Mangel an molekularen Markern, in einer Fülle von Klassifikationsschemata, die kontinuierlichen Veränderungen und Adaptationen unterliegen. Im Jahr 2008 erschien mit der 4. Auflage der Klassifikation hämatologischer Neoplasien eine überarbeitete Fassung des WHO-Klassifikationssystems lymphoider Neoplasmen (2), das im Jahre 2016 einer weiteren Revision unterzogen wurde, in der die Diagnosekriterien verfeinert und neue Entitäten beschrieben wurden – darunter auch weitere PTCL-Untertypen (4).

Das WHO-Klassifikationssystem aus dem Jahr 2016 beinhaltet 18 verschiedene T-/NK-Zell-Lymphome (Tabelle 3-1). Hinzu kommen acht provisorische Entitäten (4). Den reifen T-/NK-Zell-Lymphomen werden basierend auf ihren klinischen Eigenschaften vier Untergruppen zugeordnet. Je nach Primärmanifestation der Erkrankung unterscheidet die Klassifikation zwischen nodalen, extranodalen, leukämischen und kutanen T-/NK-Zell-Lymphomen (2, 4, 5).

Die meisten reifen T-Zell Lymphome werden den nodalen und extranodalen Untergruppen zugeordnet. Weltweit entfallen 70-80 % aller PTCL auf Entitäten dieser beiden Untergruppen (Abbildung 1) (6). Periphere systemische T-Zell-Lymphome sind laut WHO-Klassifikation von den kutanen, primär die Haut betreffenden Lymphomen als separate Erkrankungskategorie abzugrenzen (2, 4, 5).

Tabelle 3-1: PTCL-Subtypen gemäß WHO-Klassifikation

Reife T-NK-Zell-Neoplasien	Nodal	PTCL-NOS	Peripheres T-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert
		AITL	Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom
		ALCL (ALK+)	Anaplastisches großzelliges T-/NK-Zell-Lymphom ALK-positiv
		ALCL (ALK-)	Anaplastisches großzelliges T-/NK-Zell-Lymphom ALK-negativ
	Extranodal	ENKTL	Extranodales NK-/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ
		EATL	Enteropathie-assoziiertes T-Zell-Lymphom
		MEITL	Monomorphes epitheliotropes intestinales T-Zell-Lymphom
		HSTL	Hepatosplenisches γ/δ -T-Zell-Lymphom
		SPTCL	Subkutanes T-Zell-Lymphom vom Pannikulitis-Typ
	Leukämisch	ATLL	Adulte(s) T-Zell-Leukämie/Lymphom
		T-LGL	T-Zell-Leukämie großer granulierter Lymphozyten
		ANKTCL	Aggressive NK-Zell-Leukämie
		T-PLL	T-Zell-Prolymphozyten-Leukämie
			Chronische lymphoproliferative Erkrankung der NK-Zellen
	Kutan	Mycosis fungoides	
		Sézary-Syndrom	
		Primär kutane CD30-positive T-Zell-lymphoproliferative Erkrankungen	
		Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom	
		Lymphomatoide Papulose	
		Primär kutanes γ/δ T-Zell Lymphom	
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CD30: Cluster of Differentiation 30; NK-Zellen: Natürliche Killer-Zellen			
Quellen: Angepasst nach Vose 2008, Swerdlow 2008, Swerdlow 2016 (2, 4, 6)			

Symptomatik

PTCL verursachen vielfältige Symptome, die je nach Entität variieren können. Primär weisen die Patienten meist schmerzlose, progrediente Lymphknotenvergrößerungen (generalisierte Lymphadenopathie) auf (7). Zusätzlich werden oft Allgemeinsymptome, sog. B-Symptome, wie Fieber, Nachtschweiß und/oder Gewichtsverlust berichtet. Schließlich können sich die Lymphknoten so stark vergrößern, dass Beeinträchtigungen benachbarter Organe die Folge sind. Die Diagnose erfolgt häufig erst in den fortgeschrittenen Stadien III/IV und mehr als die Hälfte der Patienten weist bei Erstpräsentation bereits extranodale Manifestationen z.B. in Knochenmark, Milz oder Leber auf (7, 8).

Epidemiologie

Nodale PTCL

Das zulassungsrelevante systemische anaplastische großzellige Lymphom (sALCL) wird der Untergruppe der nodalen PTCL zugerechnet. Diese Untergruppe umfasst außerdem das nicht weiter spezifizierte PTCL (PTCL-NOS; NOS = not otherwise specified) und das angioimmunoblastische T-Zell-Lymphom (AITL). Im internationalen PTCL-Projekt, einer 1.314 Fälle umfassenden Kohorte von PTCL- oder NK/T-Zell-Lymphom- (NKTCL)-Patienten, die zwischen 1990 und 2002 diagnostiziert wurden, hatten mehr als die Hälfte der Patienten ein nodales Lymphom (Abbildung 1) (6).

Häufigster nodaler PTCL-Subtyp war das PTCL-NOS, das 25,9 % der Fälle ausmachte (6). Das AITL bildete mit 18,5 % der Fälle den zweitgrößten Subtyp (6). Danach folgte das sALCL. Dieses Lymphom wird je nach Expressionsstatus der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) in die prognostisch unterschiedlichen Untertypen ALK-positiv und ALK-negativ unterteilt. Etwa 5,5 % der Patienten in der Gesamtkohorte des internationalen PTCL-Projekts wiesen ein ALK+ sALCL auf, 6,6 % der Patienten ein ALK- sALCL (9).

Extranodale PTCL

Die selteneren extranodalen PTCL werden vor allem über ihren Gewebetropismus beschrieben (5). Dazu gehören das extranodale NK/T-Zell Lymphom, nasaler Typ (ENKTL), das Enteropathie-assoziierte T-Zell-Lymphom (EATL), das hepatosplenische $\gamma\delta$ T-Zell-Lymphom (HSTL) und das subkutane T-Zell-Lymphom vom Pannikulitis-Typ (SPTCL). Aus der Kohorte des internationalen PTCL-Projekts wurden dem ENKTL 10,4 % und dem EATL 4,7 % der Fälle zugeordnet. Auf das HSTL entfielen 1,4 % der Lymphome, auf das SPTCL 0,9 % (6).

Leukämische PTCL

Die reifen leukämischen T-/NK-Zell-Neoplasien treten selten auf und zeigen in der Regel einen indolenteren Verlauf (5). Sie umfassen die adulte T-Zell Leukämie/Lymphom (ATLL), die T-Zell-Leukämie großer granulierter Lymphozyten (T-LGL), die aggressive NK-Zell Leukämie (ANKTCL) und die T-Zell-Prolymphozyten-Leukämie (T-PLL) (2, 4).

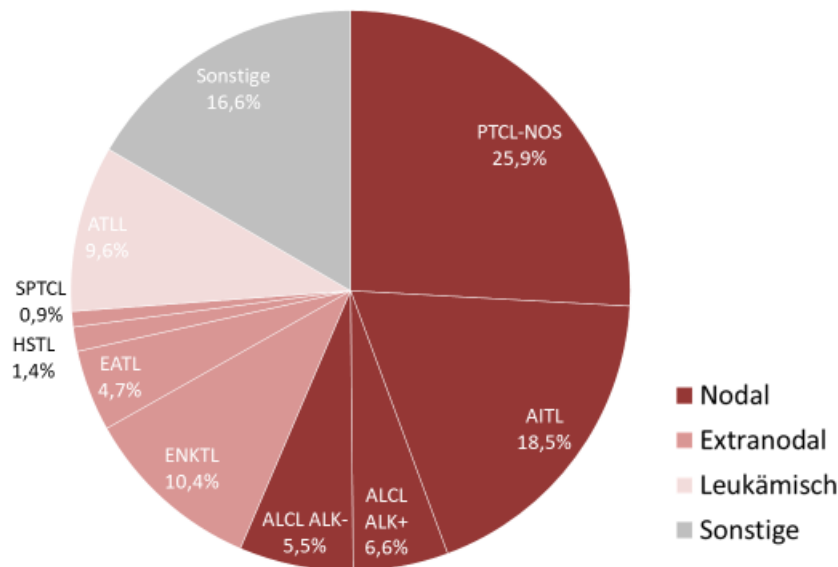


Abbildung 1: Häufigkeit der PTCL-Entitäten gemäß internationalem PTCL-Projekt

Quelle: Angepasst nach Vose et al. 2008 (6)

Regionale Verteilung

Die im Rahmen des internationalen PTCL-Projekts beobachtete regionale Verteilung der einzelnen PTCL-Entitäten unterschied sich in den drei betrachteten Regionen Nordamerika, Europa und Asien stark (6). Häufigste Entitäten in Europa waren PTCL-NOS (34,3 %), gefolgt von AITL (28,7 %), sALCL (6,4 % ALK+ sALCL; 9,4 % ALK- sALCL) und EATL (9,1 %). In Asien waren ATLL (25,0 %), PTCL-NOS (22,4 %), AITL (17,9 %) und ENKTL (22,4 %) am häufigsten, während das sALCL (ALK+ und ALK- sALCL zusammen 5,8 %) selten beobachtet wurde. Nordamerika wies einen mit Europa vergleichbaren Anteil des PTCL-NOS (34,4 %) auf, während AITL (16,0 %) seltener und ALK+ sALCL (16,4 %) häufiger als in Europa waren. Auf das ALK- sALCL entfielen in Nordamerika 7,8 % der PTCL.

Immunologische Oberflächenmarker/CD30

PTCL zeichnen sich durch die Expression zahlreicher immunologischer Marker aus (z.B. CD30). Diese Marker verbessern nicht nur die differentialdiagnostischen Möglichkeiten, sondern kommen auch als Ansatzpunkt für spezifische, personalisierte Therapien infrage (10-12). Insbesondere der CD30-Rezeptor hat sich als geeignete Zielstruktur für eine zielgerichtete Antitumorthherapie erwiesen (13). Beim CD30-Rezeptor handelt es sich um ein transmembranöses Antigen, das zur Superfamilie der Tumornekrosefaktor-Rezeptoren zählt. Die CD30-Expression im menschlichen Körper ist bei Gesunden auf aktivierte B-Zellen, T-Zellen sowie eosinophile Granulozyten beschränkt. Eine CD30-Expression auf anderen nicht-malignen Zellen ist nicht bekannt (14, 15). Das systemische anaplastische großzellige

Lymphom (sALCL) exprimiert fast immer CD30 (16). In Bezug auf die ALK-Expression werden zwei sALCL-Subtypen unterschieden, das ALK+ sALCL und das ALK- sALCL.

Diagnose

Die Diagnosestellung PTCL sollte gemäß ESMO-Leitlinie durch einen spezialisierten Hämatopathologen erfolgen und wenn immer möglich auf einer Tumorgewebe-Biopsie basieren (17). Die Unterscheidung der verschiedenen Entitäten ist komplex und erfordert die Beachtung von klinischem Bild, Morphologie, Immunhistochemie, Durchflusszytometrie, Zytogenetik, radiologischen Befunden und molekularen Markern.

Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung der PTCL im Allgemeinen und des sALCL im Speziellen erfolgt gemäß der Ann Arbor-Klassifikation, die ursprünglich für das Hodgkin-Lymphom entwickelt wurde (18). Anhand der Anzahl befallener Lymphknotenareale werden die PTCL in die Stadien I bis IV eingeteilt. Die Ann-Arbor-Klassifikation wird international akzeptiert und wurde auch auf das PTCL übertragen. Die Ann-Arbor-Stadien werden folgendermaßen definiert:

Ann-Arbor-Stadium I:

Befall einer Lymphknotenregion
oder
ein einziger lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems.

Ann-Arbor-Stadium II:

Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf derselben Seite des Zwerchfells
oder
lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems und von Lymphknotenregionen auf derselben Seite des Zwerchfells.

Ann-Arbor-Stadium III:

Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen bzw. von Organen außerhalb des lymphatischen Systems auf beiden Seiten des Zwerchfells.

Ann-Arbor-Stadium IV:

Nicht lokalisierter, diffuser oder disseminierter Befall einer oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von lymphatischem Gewebe.

Prognostische Indizes

Um die Prognose von Patienten mit PTCL wie dem sALCL vorherzusagen, wurden mehrere prognostische Indizes entwickelt und validiert. Der Internationale Prognostische Index (IPI), der ursprünglich für aggressive B-NHL entwickelt wurde, ist auch bei PTCL wie dem sALCL das am meisten verwendete prognostische Werkzeug (19, 20). Außerdem ist der PIT (Prognostic Index for PTCL-NOS) allgemein gebräuchlich (21).

Der IPI basiert auf Alter (>60 Jahre), Tumorstadium (III oder IV), LDH (erhöht), ECOG-Performance-Status (>1) und Anzahl der extranodalen Manifestationen (≥ 2 Lokalisationen). Niedrige IPI-Scores (0-1 der o.g. ungünstigen Faktoren) korrelierten mit einem besseren Behandlungsergebnis als mittlere Scores (2-3 der o.g. ungünstigen Faktoren). Hohe IPI-Scores (4-5 der o.g. ungünstigen Faktoren) korrelierten in mehreren Untersuchungen mit ungünstigerem Überleben, Failure-Free Survival (FFS) oder PFS (21-24).

Der PIT berücksichtigt lediglich Alter (>60 Jahre), ECOG-Performance-Status (>1), LDH (erhöht) und Knochenmarkbeteiligung (infiltriert) (21). Die Validierungsstudie (retrospektiv, Beobachtungsdauer bis zu 8 Jahre) zeigte eine enge Korrelation zwischen PIT-Score (0, 1, 2 oder 3/4 der genannten Risikofaktoren) und Überleben (21).

Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom (sALCL)

Die Zulassung von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) im Anwendungsgebiet F umfasst ausschließlich erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL). Das sALCL wird entsprechend der Expression der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) in ALK+ sALCL und ALK- sALCL unterteilt. Diese Differenzierung ist wegen der unterschiedlichen, vom ALK-Status abhängigen Prognose bedeutsam: Das ALK+ sALCL hat eine bessere Prognose als das ALK- sALCL (7).

Außerdem gibt es einen weiteren (provisorischen) sALCL-Subtyp, der mit Brustimplantaten im Zusammenhang steht (16).

ALK+ sALCL

Charakteristisch für das ALK+ sALCL sind große neoplastische Zellen mit reichlich Zytoplasma und pleiomorphen, oft hufeisenförmigen Zellkernen (16, 25). Hinzu kommen die konstitutive Expression von ALK und CD30. Die Stadieneinteilung erfolgt nach der Ann Arbor-Klassifikation (18).

Auf das ALK+ sALCL entfallen in Europa rund 6 % der PTCL im Erwachsenenalter (6, 25). Zum Zeitpunkt der Diagnose sind die meisten Patienten relativ jung, im Median in der dritten Lebensdekade (16). Das ALK+ sALCL ist das häufigste aggressive Lymphom im Kindesalter und wird überwiegend im fortgeschrittenen Stadium (III oder IV) diagnostiziert (etwa 60 %) (16). Die wichtigsten extranodalen Lokalisationen sind Gastrointestinaltrakt, Lungenparenchym, Achsenskelett, Haut und Leber (16).

Symptome

Viele ALK+ sALCL-Patienten haben Allgemeinsymptome, insbesondere berichten sie über rezidivierendes Fieber und paraneoplastische Phänomene (Hautausschläge in wechselnden Lokalisationen, Pruritus, Arthralgie sowie Lymphknoten- und Skelettschmerzen) (16). Die Skelettschmerzen sind jedoch wahrscheinlich eher eine Folge der Zytokinproduktion der

malignen Lymphozyten als dass sie mit einer Tumorinfiltration des Knochens zusammenhängen.

Prognose

Die Prognose des ALK+ sALCL ist besser als die Prognose des ALK- sALCL. Die günstigere Prognose hängt teilweise auch mit dem jüngeren Alter bei Diagnosestellung zusammen (25, 26). Ältere ALK+ sALCL-Patienten und Patienten mit höheren IPI-Scores (≥ 2) haben eine schlechtere Prognose als jüngere Patienten oder Patienten mit IPI-Scores von 0 und 1 (27). ALK+ sALCL-Patienten mit einem IPI-Score von 0 oder 1 hatten in der Analyse des internationalen PTCL-Projekts eine 5-Jahresüberlebensrate von etwa 90 % (27). Dieses sehr vorteilhafte 5-Jahresüberleben nahm mit steigendem IPI-Score deutlich ab (IPI-Score 2: 68 %; IPI-Score 3: 23 %; IPI-Score 4/5: 33 %). Für höhere IPI-Scores liegt die 5-Jahres-Überlebensrate des ALK+ sALCL somit auf vergleichbarem Niveau wie für die prognostisch ungünstigeren PTCL-Subtypen.

Erstlinientherapie

Die Erstlinienbehandlung des ALK+ sALCL erfolgt häufig mit CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin [Oncovin], Prednison). Das Hinzufügen von Etoposid zu CHOP (CHOEP) kann für jüngere Patienten eine Option sein, ist bei Älteren jedoch wegen der höheren Toxizität problematisch (7, 28). Insgesamt ist der Stellenwert von Etoposid in der Behandlung von PTCL umstritten, insbesondere im internationalen Kontext (29, 30). Die Evidenz für beide Chemotherapiekombinationen ist äußerst limitiert (vgl. auch Abschnitt 3.1.2). Leitlinien empfehlen daher vor Zulassung von Brentuximab Vedotin wegen der bislang sehr spärlichen Datenlage und den unbefriedigenden Behandlungsergebnisse eine Therapie von Patienten mit PTCL im Rahmen von Studien (7, 17).

Die Rolle der autologen Stammzelltransplantation (autoSCT) als nachfolgende Konsolidierungstherapie wird bei ALK+ sALCL kritisch diskutiert. Überwiegend wird die autoSCT in der Primärtherapie angesichts der relativ guten Prognose des ALK+ sALCL bei niedrigem IPI-Score als nicht notwendig angesehen (7).

ALK- sALCL

Das ALK- sALCL unterscheidet sich morphologisch kaum vom ALK+ sALCL (31). Die wichtigsten Unterschiede sind die fehlende ALK-Expression und eine ungünstigere Prognose (7).

Auf das ALK- sALCL entfallen in Europa bis zu 10 % der PTCL (6). Patienten mit ALK- sALCL sind zum Zeitpunkt der Diagnose meist älter als Patienten mit ALK+ sALCL, der Median liegt in der 6. Lebensdekade (16). Die klinische Präsentation ist mit ALK+ sALCL vergleichbar. Die Patienten haben in der Regel eine schnell progressive Lymphadenopathie und häufig auch Allgemeinsymptome. Extranodale Beteiligungen bei Diagnose werden weniger häufig beobachtet. Die Mehrheit der Patienten wird im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert und hat einen mittleren oder hohen IPI-Score (16, 27). Spezielle Risikofaktoren wurden bisher nicht identifiziert.

Prognose

Die 5-Jahresüberlebensrate von Patienten mit ALK- sALCL wird in der Literatur mit 30-49 % angegeben (27, 31). IPI und PIT eignen sich hierbei als prognostische Indikatoren. Schätzungsweise die Hälfte der Patienten kann durch eine aggressive Erstlinien-Chemotherapie, oft gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation, geheilt werden (16). Die Heilungsraten sind deutlich mit dem IPI-Score assoziiert: ≥ 70 % der Niedrigrisiko-Patienten werden geheilt, während es bei den Hochrisiko-Patienten maximal 30 % sind (16).

Erstlinientherapie

Die initiale Therapie des ALK- sALCL entspricht der des ALK+ sALCL, wie sie auf der vorhergehenden Seite und in Abschnitt 3.1.2 beschrieben ist. Wegen der schlechteren Langzeitprognose des ALK- sALCL im Vergleich zum ALK+ sALCL erhalten jedoch mehr Patienten bereits in der ersten Remission eine Hochdosis-Chemotherapie mit folgender autoSCT als Konsolidierungstherapie (31).

Charakterisierung der Zielpopulation

Entsprechend der Zulassung von Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP bilden bislang unbehandelte erwachsene Patienten mit systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) die Zielpopulation im betrachteten Anwendungsgebiet (32).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Das systemische anaplastische großzellige Lymphom ist eine aggressive maligne Erkrankung mit einer durchschnittlichen 5-Jahres-Failure-Free-Survival-Rate von 36 % und einer 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 49 % bei ALK-negativen Patienten. Während ALK-positive sALCL-Patienten als prognostisch günstiger angesehen werden, kann selbst in dieser Gruppe die Prognose genauso schlecht sein wie für ALK-negative Patienten, wenn Risikofaktoren berücksichtigt werden (5-Jahres-FFS 23% bis 25% und 5-Jahres-OS 23%-33% für IPI>2 ALK-positives sALCL (27).

In Ermangelung wirksamer Therapieoptionen für bislang unbehandelte Patienten wird das sALCL derzeit mit Kombinations-Chemotherapien behandelt, mit denen jedoch nur unzureichende Behandlungsergebnisse erzielt werden können.

Aufgrund fehlender therapeutischer Innovationen und des Mangels an prospektiven, qualitativ hochwertigen klinischen Studien in den letzten 50 Jahren und angesichts der Seltenheit der

Erkrankung sind die am häufigsten verwendeten Therapien für die Erstlinienbehandlung CHOP oder CHOEP, die jedoch unspezifisch für das sALCL sind und mit einem begrenzten Langzeiterfolg verbunden sind (17). In einer Studie von Ferreri et al. betrug das 3-Jahres-EFS unter CHOP-basierter Chemotherapie bei ALK-negativem und ALK-positivem sALCL 46% bzw. 76%. In der gleichen Studie lag das 3-Jahres-OS bei den ALK-negativen und ALK-positiven Patienten bei 62% und 89% (31).

Obwohl viele Patienten mit sALCL initial chemosensitiv sind, ist die Dauer des Ansprechens oft kurz und Rückfälle sind häufig (17). Ungefähr 40-65% der Patienten mit sALCL erleiden nach einer Erstlinientherapie innerhalb von 5 Jahren einen Rückfall; die Ergebnisse in der darauffolgenden Rezidivtherapie sind ungenügend (27). Obwohl sich die Ergebnisse für rezidierte oder refraktäre sALCL-Patienten mit der Zulassung von Brentuximab Vedotin im Jahr 2012 deutlich verbessert haben, liegen das 5-Jahres-PFS und OS immer noch bei 39 % bzw. 60 % (33). Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der Vermeidung von Rezidiven in dieser Patientenpopulation.

Es gibt zusammenfassend einen hohen Bedarf an wirksameren und evidenzbasierten Therapieoptionen, insbesondere hinsichtlich einer höheren Heilungsrate, die zudem mit einer guten Verträglichkeit für die Patienten verbunden sind.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Brentuximab Vedotin

Erhöhung der Heilungsrate

Brentuximab Vedotin ermöglicht mehr Patienten mit sALCL eine Chance auf Heilung ihrer Erkrankung. Als Maßzahl für die gesteigerte Heilungsrate sind sowohl die Ergebnisse des Endpunkts nachhaltige Komplettremission, als auch des Endpunkts Ereignisfreies Überleben relevant.

Vollständige Remissionen eröffnen nur dann eine Chance auf eine definitive Heilung des sALCL, wenn es im weiteren Krankheitsverlauf zu keinem Rezidiv kommt. Deshalb hat die Rate der anhaltenden Remissionen (CR ohne folgendes Rezidiv bis zum Beobachtungsende) für die Patienten eine hohe Relevanz. Mit Brentuximab Vedotin können mehr Patienten eine nachhaltige Komplettremission erreichen, die ganz überwiegend auch nach mehreren Jahren Nachbeobachtung noch anhält (siehe Modul 4).

Auch haben nur Patienten ohne Therapieversagen, die eine vollständige Krankheitsremission erreichen und auch beibehalten, eine Chance auf eine langfristige Heilung des sALCL. Die bisher verfügbaren Behandlungsoptionen für sALCL sind mit einer hohen Rate an Ereignissen (Progression unter der Behandlung, keine vollständige Remission zum Behandlungsende, Rezidiv nach vollständiger Remission oder Tod) assoziiert, die ein Versagen der potentiell kurativen Therapie abbilden. Die Dauer des ereignisfreien Überlebens (EFS) der meisten Patienten ist mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen unzureichend. Das Versagen der Erstlinientherapie geht ferner mit einer signifikanten Verschlechterung der Prognose einher. Der Bedarf an neuen, zielgerichteten Therapieoptionen mit verbessertem Wirksamkeitsprofil ist somit groß.

Die RCT ECHELON-2 zeigt, dass Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP das ereignisfreie Überleben von sALCL-Patienten sehr deutlich verbessert (siehe Modul 4).

Erhöhung der Remissionsraten

Die vollständigen Remissionsraten von Patienten mit sALCL sind bei Anwendung der aktuell verfügbaren anthrazyklinbasierten Therapien unzureichend (3, 16). Ohne vollständige Remission, d.h. die komplette Rückbildung aller Anzeichen und Symptome des sALCL, haben die Patienten jedoch keine Chance auf Heilung. Es ist deshalb ein überaus wichtiges Therapieziel, dass Patienten mit sALCL eine vollständige Remission erzielen.

Die RCT ECHELON-2 zeigt, dass Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP die vollständigen Remissionsraten im Vergleich zu CHOP deutlich verbessert (34). Eine vollständige Remission hat für die Patienten auch deshalb eine große Bedeutung, weil sie bei geeigneten Patienten eine Hochdosismotherapie mit folgender autologer Stammzelltransplantation als Konsolidierungstherapie ermöglicht (7).

Verlängerung des progressionsfreien Überlebens

Der primäre Studienendpunkt in einem großen Teil aller onkologischen Studien ist das progressionsfreie Überleben (PFS). In der RCT ECHELON-2 verlängerte Brentuximab Vedotin plus CHP das PFS statistisch signifikant (34). Der von Klinikern und Patienten als relevant erachtete Endpunkt ist ein direktes Maß für die Wirksamkeit einer Therapie, mit weniger Verzerrung durch Folgetherapien als dies beim Endpunkt Gesamtüberleben der Fall ist. Die mit dem verlängertem PFS einhergehende Reduktion von Progressionen und verbesserten Überlebensraten resultierten zum primären Datenschnitt in einer Verlängerung des Gesamtüberlebens (34).

Erhöhung der Wirksamkeit bei vergleichbarem Sicherheitsprofil

CHOP und CHOEP sind bei Patienten mit sALCL nur begrenzt wirksam, aber mit einer hohen Nebenwirkungsrate assoziiert. Die Belastungen der Patienten sind nicht unerheblich. Der zielgerichtete Therapieansatz mit Brentuximab Vedotin plus CHP führt zu einer Steigerung der Wirksamkeit, ohne das Sicherheitsprofil zu beeinträchtigen.

Deckung des Bedarfs an evidenzbasierten Behandlungen

Wirksamkeit und Sicherheit der bisherigen Therapieoptionen für Patienten mit bislang unbehandeltem sALCL wurden nicht in randomisierten, kontrollierten Studien untersucht. Die Leitlinienempfehlungen basieren deshalb auf Untersuchungen mit geringem Evidenzgrad (7). Höherwertige Evidenz wird jedoch dringend benötigt, um die Therapieentscheidung und in der Folge die Behandlungsergebnisse von Patienten mit sALCL auf der Basis gesicherter wissenschaftlicher Erkenntnisse zu verbessern.

Die RCT ECHELON-2 liefert jetzt erstmals hochwertige Evidenz für die Behandlung von Patienten mit sALCL.

Zusammenfassung

- Brentuximab Vedotin ermöglicht mehr Patienten die Chance auf eine Heilung ihrer Erkrankung
 - Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP steigert die Rate nachhaltiger und anhaltender Remissionen von Patienten mit sALCL.
 - Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP führt zu einer beträchtlichen Verbesserung des ereignisfreien Überlebens von Patienten mit sALCL.
- Die Behandlung mit Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP ist mit einer statistisch signifikant höheren Rate an vollständigen Remissionen bei Patienten mit sALCL assoziiert.
- Mit Brentuximab Vedotin plus CHP steht Patienten mit sALCL erstmals eine Therapieoption mit hochwertiger zugrundeliegender Evidenz zur Verfügung.
- Die Behandlung mit Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP ist bei Patienten mit sALCL mit einer höheren Wirksamkeit bei mit bisherigen Therapien vergleichbarem Sicherheitsprofil assoziiert.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Dieser Abschnitt entspricht den Angaben im Dossier vom 08.06.2020. Es liegen keine relevanten neuen Informationen vor.

Epidemiologie

Da das IQWiG im Rahmen der Erstbewertung von Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet F die Plausibilität der von Takeda vorgelegten Berechnungen bestätigte und der G-BA daraufhin die ermittelte Patientenzahl in seinen Beschluss übernahm, wurde für dieses Dossiers keine erneute Berechnung der Populationsgröße durchgeführt (35, 36). Da seit der Erstbewertung auch keine Aktualisierung des Berichtes zum Krebsgeschehen in Deutschland seitens des RKI veröffentlicht wurde, kann angenommen werden, dass die präsentierten

Populationsberechnungen auch weiterhin Gültigkeit beanspruchen können. Das RKI publiziert seine Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland im 5-Jahresrhythmus. Der nächste, für das Jahr 2021 angekündigte Bericht lag zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vor. Im Folgenden werden deshalb die Berechnungen der Zielpopulation aus der Erstbewertung erneut präsentiert.

Spezifische Daten zur Epidemiologie des sALCL liegen nur in einem sehr begrenzten Umfang vor. In den verfügbaren Statistiken werden sALCL in der Regel als Untergruppe der peripheren T-Zell-Lymphome (PTCL) erfasst. Die PTCL selbst gelten jedoch bereits als seltene, heterogene Neoplasien, deren Inzidenz je nach Entität, Geografie und Alter stark variiert. Auf PTCL entfallen weniger als 10 % der NHL, die Gesamt-Inzidenz liegt in Europa unter 1 pro 100.000 Einwohner (7). Männer erkranken häufiger als Frauen und die Inzidenz der meisten PTCL nimmt mit dem Lebensalter zu (Ausnahme: ALK+ sALCL) (7, 37). Bei kaukasischen Patienten treten in erster Linie nodale PTCL (>80 % der in Europa diagnostizierten PTCL) wie z.B. das sALCL auf (17).

Laut Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland des Robert Koch-Instituts erkrankten im Jahr 2013 in Deutschland insgesamt 940 Personen neu an einem PTCL, darunter waren 400 Frauen und 540 Männer (38). Das mediane Erkrankungsalter bei PTCL-Diagnose betrug 67 Jahre. Auf der Basis einer deutschen Gesamtbevölkerung von 80,8 Millionen Einwohnern im Jahr 2013 ergibt sich eine PTCL-Inzidenz von 1,16 pro 100.000 Einwohnern (39). Dabei entsprechen 540 männliche Neuerkrankte bei einer Gesamtzahl von 39,6 Millionen Männern im Jahre 2013 einer Inzidenz von 1,36 pro 100.000 Männern und die 400 weiblichen Neuerkrankten ergeben bezogen auf 41,2 Millionen weibliche Einwohner eine Inzidenz von 1,0 pro 100.000 Frauen. Bei Annahme eines sALCL-Anteils von 15,8 % ergibt sich daraus eine sALCL-Inzidenz von 0,18 pro 100.000 Einwohner.

Wie aus Tabelle 3-2 und Abbildung 3 hervorgeht, erkranken überwiegend ältere Erwachsene an peripheren T-Zell-Lymphomen (ICD10 C84) (40). Die Wahrscheinlichkeit an PTCL zu erkranken, nimmt mit steigendem Alter kontinuierlich zu. Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 70. und 79. Lebensjahr. Auf diese Altersgruppe entfällt beinahe ein Drittel der inzidenten Erkrankungsfälle. Diese altersabhängige Zunahme gilt auch für das ALK- sALCL, nicht jedoch für das ALK+ sALCL (25, 26, 31).

31 von 1156 Patienten mit einem im Jahr 2016 neu aufgetretenen peripheren oder kutanen T-Zell-Lymphom (ICD10 C84) waren 19 Jahre alt oder jünger (Tabelle 3-2). Das entspricht einem Anteil von 2,7 %. Wenn man annimmt, dass bei den 11 Neuerkrankten im Alter von 15 bis 19 Jahren eine gleichmäßige Altersverteilung vorliegt, entfallen auf die Altersgruppe 15-17 Jahre 7 Patienten und auf die Altersgruppe 18-19 Jahre 4 Patienten. Damit waren im Jahr 2014 etwa 27 Patienten (2,3 %) mit neu aufgetretenen T-Zell-Lymphom minderjährig. Dieser Anteil von 2,3 % wird später in Tabelle 3-4 bei der Berechnung der Inzidenz zulassungsrelevanter CD30+ PTCL (ALK+ und ALK- sALCL) berücksichtigt und entsprechend abgezogen.

Tabelle 3-2: Altersverteilung neu aufgetretener reifzelliger T-/NK-Zell-Lymphome in Deutschland im Jahr 2016 (ICD-10 C84)

ZENTRUM FÜR
KREBSREGISTERDATEN

ROBERT KOCH INSTITUT



Altersgruppe	Inzidenz von reifzelligen T-/NK-Zell-Lymphomen (ICD10 C84)		
	weiblich	männlich	Gesamt
0 - 4	1	3	4
5 - 9	0	8	8
10 - 14	3	5	8
15 - 19	5	6	11
20 - 24	6	11	17
25 - 29	10	11	21
30 - 34	9	15	24
35 - 39	11	17	28
40 - 44	12	18	30
45 - 49	26	33	59
50 - 54	41	55	96
55 - 59	40	64	104
60 - 64	48	72	120
65 - 69	49	80	129
70 - 74	46	86	132
75 - 79	70	111	181
80 - 84	43	64	107
85	42	35	77
Gesamt:	462	694	1156
Quelle: ZfKD 2019 (40)			

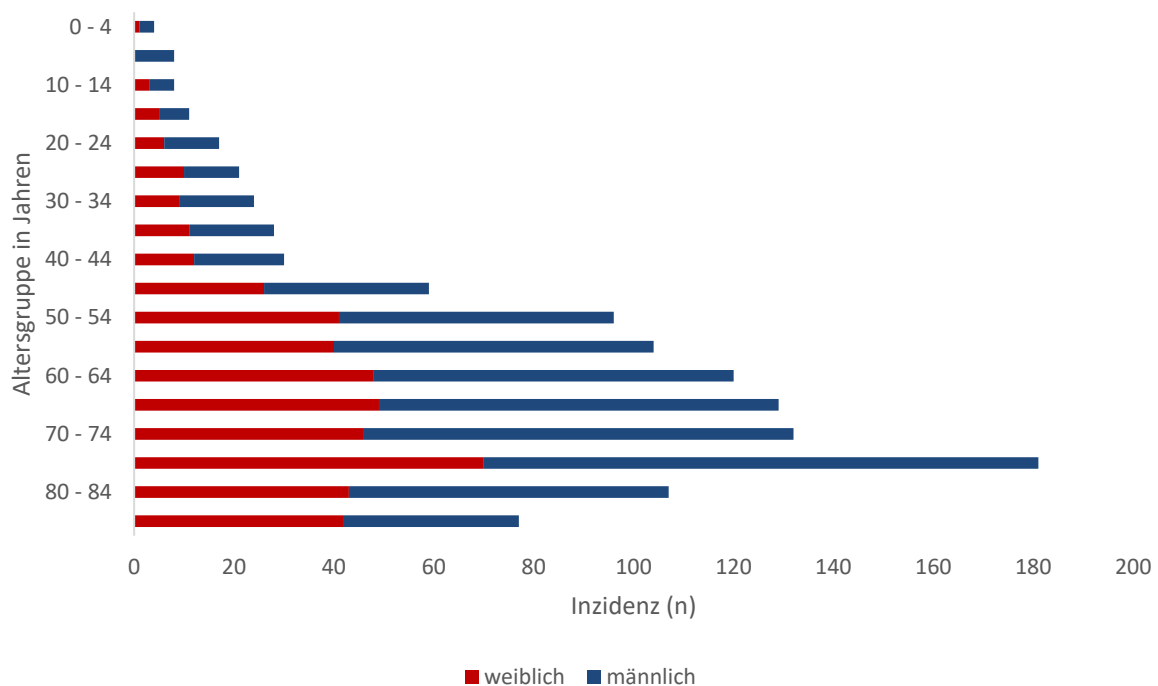


Abbildung 2: Inzidenz reifzelliger T-/NK-Zell-Lymphome nach Altersgruppe im Jahr 2016 (ICD10 C84)

Quelle: ZfKD 2019 (40)

Zulassungsrelevante PTCL-Population

Die Zulassungspopulation von Brentuximab Vedotin in der Indikation „in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)“ wird im ICD-10-System mit den Ziffern C84.6 (anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-positiv) und C84.7 (anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-negativ) kodiert. Verlässliche statistische Angaben zu den Häufigkeiten stellt die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) jedoch nur für die Ziffer C84 insgesamt zur Verfügung (40). Diese Ziffer umfasst aber zusätzlich zu den beiden sALCL-Formen auch weitere Unterziffern für Entitäten, die nicht hinzuzurechnen sind, weil diese nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind (C84.0 (Mycosis fungoides), C84.1 (Sézary-Syndrom), C84.5 (sonstige reifzellige T/NK-Zell-Lymphome, C84.8 (kutanes T-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet) und 84.9 (reifzelliges T/NK-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet).

Bei der Berechnung der Inzidenz des zulassungsrelevanten sALCL wird daher auf die PTCL-Gesamtzahl von 940 aus dem Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland Bezug genommen (38). Entsprechend der geschätzten relativen Häufigkeit der einzelnen PTCL in Europa gemäß internationalem PTCL-Projekt wird die auf das sALCL in Deutschland entfallende Fallzahl berechnet (Tabelle 3-3).

Die Gesamt-Inzidenz von PTCL in Deutschland im Jahr 2013 lässt sich aber annäherungsweise auch alternativ auf der Basis der ZfKD-Statistiken berechnen (41). Da der Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland nur Zahlen bis 2013 ausweist, stellt dieses Jahr die aktuellste Datenbasis dar, zu der alle für einen Vergleich notwendigen Zahlen zur Verfügung stehen.

Tabelle 3-3: Relativer Anteil der PTCL-Subtypen in Europa (PTCL-Projekt) und Berechnung der Anzahl der sALCL (Zulassungspopulation) in Deutschland

Entität	Anteil in Europa	Geschätzte Fallzahl in Deutschland 2013 ¹	Geschätzte sALCL-Fallzahl im Jahr 2013 (alternative Berechnung) ²
sALCL, ALK+	6,4 %	60	59
sALCL, ALK-	9,4 %	88	87
<i>EATL</i>	9,1 %	86	84
<i>PTCL-NOS</i>	34,3 %	322	318
<i>AITL</i>	28,7 %	270	266
<i>ENKTL</i>	4,3 %	40	40
<i>HSTL</i>	2,3 %	22	21
<i>ATLL</i>	1,0 %	9	9
<i>SPTCL</i>	0,5 %	5	5
<i>Sonstige</i>	4,0 %	37	37
<i>Gesamt</i>	100 %	940	927

¹ auf Grundlage des Berichts zum Krebsgeschehen in Deutschland
² auf Grundlage der ZfKD-Statistik
Quellen: Robert-Koch-Institut 2016; Vose 2008 (6, 38)

Anhand der europäischen Entitäten-Verteilung gemäß internationalem PTCL-Projekt ergeben sich ausgehend von 940 PTCL-Erkrankungen im Jahr 2013 für Deutschland 148 sALCL-Neuerkrankungen (6). Davon entfallen 60 Neuerkrankungen auf das ALK+ sALCL und 88 Neuerkrankungen auf das ALK- sALCL. Von dieser Zahl ist noch der Anteil Minderjähriger (2,3 %, 3 Patienten) abzuziehen (siehe Tabelle 3-2), so dass sich für Deutschland 145 Patienten pro Jahr für das vorliegende Anwendungsgebiet F ergeben (Tabelle 3-4). Ausgehend von der alternativen Berechnung mit einer Gesamtzahl von 927 PTCL-Diagnosen ergeben sich analog 143 sALCL-Neuerkrankungen.

Alternative Berechnung auf Grundlage der ZfKD-Statistiken: Bei dieser Berechnung ist zu berücksichtigen, dass PTCL mit den ICD-Ziffern C84 und C86 kodiert werden. Die Ziffern C84 und C86 enthalten aber zusätzlich zu den PTCL auch kutane T-Zell-Lymphome (CTCL). Um

die Zahl der inzidenten PTCL-Fälle zu ermitteln, müssen deshalb von der Summe der beiden Ziffern die CTCL abgezogen werden.

Die Gesamtinzidenz der beiden Ziffern betrug im Jahr 2013, wie aus Tabelle 3-5 hervorgeht, 1537 Fälle (C84: 1239 Fälle; C86: 298 Fälle (41)). Wird von diesen 1537 Fällen die Gesamtzahl der im Jahre 2013 inzidenten CTCL abgezogen (610 CTCL laut RKI-Bericht zum Krebsgeschehen (38)) ergibt sich für das Jahr 2013 eine PTCL-Inzidenz von 927 Fällen (siehe Tabelle 3-3).

Eine weitere mögliche Herleitung auf Grundlage der ZfKD-Statistik von 2016 (aktuellster Datensatz) für die ICD-10 Ziffer C84 insgesamt und anschließender Subtraktion der Unterziffern C84.0, C84.1, C84.4, C84.5 sowie C84.8 und C84.9, sodass nur die bewertungsrelevanten Unterziffern C84.6 (ALCL, ALK+) und C84.7 (ALCL, ALK-) verbleiben, wäre indes mit deutlich größeren Unsicherheiten behaftet gewesen. Für einige der Unterziffern konnten in einer orientierenden Literaturrecherche keine adäquaten Angaben zur Inzidenz und zu den Fallzahlen identifiziert werden. Die dargestellte Herleitung auf Grundlage des Berichts zum Krebsgeschehen in Deutschland von 2016, sowie die dargestellte alternative Herleitung, greifen vorliegend auf die valideste Datenbasis zurück.

Da es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet F von Brentuximab Vedotin um die Therapiesituation unmittelbar zu Beginn der Behandlung handelt und Patienten nur in dieser Therapiesituation als nicht-vorbehandelt in Bezug auf das sALCL anzusehen sind, ist es adäquat die Größe der zulassungsrelevanten Population auf der Basis der Inzidenz zu ermitteln (32). Es wird davon ausgegangen, dass Patienten unmittelbar nach Diagnose einer Therapie zugeführt werden; ein Watch-and-Wait-Ansatz ist in der vorliegenden Indikation nicht etabliert.

Tabelle 3-4: Berechnung der Inzidenz zulassungsrelevanter sALCL in Deutschland

Entität	sALCL (2013)	Anteil Minderjähriger	Minderjährige	Zulassungs- population
sALCL	146 - 148	2,3 %	3	143 - 145
sALCL: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom Quellen: Robert Koch-Institut 2016; Vose et al. 2008, Takeda 2020c (6, 38, 42)				

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Geschätzte zukünftige Inzidenz

Zur Ermittlung der zukünftigen Inzidenz wird zunächst auf Grundlage der Entwicklung der inzidenten Fallzahlen in den letzten Jahren eine Einschätzung zur Entwicklung der Fallzahlen

in der Zukunft vorgenommen. Diese Fallzahl wird im zweiten Schritt auf die erwartete Entwicklung der Bevölkerungszahl in Deutschland bezogen. Details der Berechnung werden nachfolgend dargestellt.

Zur Frage der zukünftigen Entwicklung der Inzidenz peripherer T-Zell-Lymphome in Deutschland wurde eine Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten des Robert-Koch-Instituts für den Zeitraum von 2010 bis 2016 (letztes verfügbares Jahr) durchgeführt (41). Abgefragt wurden die ICD-10 Ziffern C84 und C86.

Die ICD-10 C84 zeigt insgesamt eine konstante Inzidenz peripherer und kutaner T-Zell-Lymphome in Deutschland in den Jahren von 2010 bis 2016 (Tabelle 3-5). Die Schwankungsbreite im betrachteten Zeitraum ist insgesamt gering. Gleiches gilt für die ICD-10-Ziffer C86. Für die künftige Entwicklung der Inzidenz in Deutschland wird deshalb eine gleichbleibende Fallzahl angenommen.

Tabelle 3-5: Inzidenz peripherer und kutaner T-Zell-Lymphome in Deutschland von 2010 bis 2016 (ICD-10 C84 und C86)

ZENTRUM FÜR
KREBSREGISTERDATEN

ROBERT KOCH INSTITUT


Jahr	Peripheres u. kutanes T-Zell-Lymphom (C84)	Weitere spezifizierte T/NK-Zell-Lymphome (C86)	Gesamt
2010	1223	290	1513
2011	1322	278	1600
2012	1195	340	1535
2013	1239	298	1537
2014	1236	338	1574
2015	1164	291	1455
2016	1156	292	1448

Quelle: ZfKD 2019 (41)

Für die weitere Berechnung wird ein konstanter Anteil an sALCL-Patienten und PTCL-Patienten in Bezug auf die ICD-10-Ziffern C84 und C86 angenommen.

Um den Anteil der PTCL an der Gesamtzahl von CTCL und PTCL zu berechnen, wird wiederum auf den RKI-Bericht zum Krebsgeschehen sowie die Statistiken des ZfKD Bezug genommen (38, 41). In Ersterem wird für 2013 eine PTCL/CTCL-Gesamtinzidenz von 1550 Fällen (940 PTCL, 610 CTCL) berichtet, mit einem entsprechenden PTCL-Anteil von 60,6 %. Ausgehend von der ZfKD-Statistik ergibt sich eine PTCL/CTCL-Gesamtinzidenz von 1537 Fällen (927 PTCL, daraus abgeleitet 610 CTCL), mit einem entsprechenden PTCL-Anteil von 60,3 %.

Der Anteil der sALCL wird anhand der für das Jahr 2013 vorliegenden Angaben berechnet: 940 PTCL laut RKI-Statistik ergeben bei einem ALK+ sALCL-Anteil von 6,4 % und einem ALK- sALCL-Anteil von 9,4 % insgesamt 148 neue sALCL-Erkrankungen. Die alternative Berechnung ergibt insgesamt 146 Patienten. Schließlich werden jeweils noch die Minderjährigen (2,3 %), die ebenfalls nicht von der Zulassung umfasst sind, von der sALCL-Gesamtzahl abgezogen.

Die Errechnung der erwarteten Inzidenz für das Jahr 2020 erfolgte auf der Basis einer deutschen Einwohnerzahl von 80,8 Millionen im Jahr 2013. Das verwendete Basis-Bevölkerungsmodell des statistischen Bundesamtes geht von einer nur moderaten Änderungen der Anzahl an Geburten und der Lebenserwartung aus, bei niedrigem Wanderungssaldo. Es ergeben sich für das Jahr 2020 bei einer erwarteten Einwohnerzahl Deutschlands von 83,4 Millionen für die ICD-10-Ziffern C84 und C86 insgesamt 1586 Neuerkrankungen. Davon entfallen wie oben dargelegt wurde, 60,3 bis 60,6 % auf das PTCL. Das entspricht einer PTCL-Inzidenz von 957 bis 961 Fällen im Jahr 2020.

Tabelle 3-6: Geschätzte Entwicklung der zukünftigen jährlichen Inzidenz des systemischen anaplastischen großzelligen Lymphoms (sALCL) bei Erwachsenen in Deutschland bis zum Jahr 2025

Jahr	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Einwohner in Mio. (Prognose)	83,4	83,5	83,6	83,7	83,7	83,7
ICD-10 C84+C86	1586	1588	1590	1592	1592	1592
PTCL (60,3 % - 60,6 %)	957 - 961	958 - 963	959 - 964	960 - 965	960 - 965	960 - 965
sALCL, ALK+ (6,4 %)	61 - 62	61 - 62	61 - 62	61 - 62	61 - 62	61 - 62
sALCL, ALK- (9,4 %)	90	90	90 - 91	90 - 91	90 - 91	90 - 91
Abzug <18 Jahre (2,3 %)	3	3	3	3	3	3
sALCL (Zielpopulation)	148 - 149	148 - 149	149	149	149	149
Quellen: ZfKD 2019b, Statistisches Bundesamt 2019b (41, 43)						

Unter Fortschreibung der stabilen Inzidenz aus den Jahren 2010-2016 (Tabelle 3-5) und Annahme einer weitgehend stabilen Bevölkerungsentwicklung in den Jahren 2020 bis 2025 beträgt die geschätzte künftige sALCL-Inzidenz bei Erwachsenen in Deutschland im Jahr 2025 insgesamt 149 (Tabelle 3-6).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Dieser Abschnitt entspricht den Angaben im Dossier vom 08.06.2020. Es liegen keine relevanten neuen Informationen vor.

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) in Kombination mit CHP	143 - 145	125 - 127

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die gemäß Zulassung relevante Zielpopulation entspricht erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem sALCL (32).

Patienten in der Zielpopulation

Insgesamt erkranken pro Jahr in Deutschland gemäß den dargestellten Berechnungen 146 bis 148 Patienten an einem sALCL (Tabelle 3-3). Von dieser Zahl entfallen 97,7 % auf die Zulassungspopulation (Tabelle 3-2), da ausschließlich erwachsene Patienten mit Brentuximab Vedotin behandelt werden können (32). Der Anteil von 2,3 % Minderjährigen entspricht 3 Patienten. Nach Abzug der Minderjährigen ergeben sich pro Jahr 143 bis 145 Patienten in der Zulassungspopulation (Tabelle 3-4).

GKV-Patienten in der Zielpopulation

In Deutschland sind von 83,15 Millionen Einwohnern (Stand 30.09.2019) 72,78 Millionen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert (Stand 2018) (44, 45). Dies entspricht einem Anteil von 87,5 % der Gesamtbevölkerung. Unter der Annahme, dass der Anteil GKV-Versicherter im vorliegenden Anwendungsgebiet F dem GKV-Anteil in der deutschen Gesamtbevölkerung entspricht und sich zwischen 2018 und 2020 nicht relevant verändert hat, ergeben sich ausgehend von 143 bis 145 Patienten in der Zielpopulation somit 125 bis 127 GKV-Patienten in der Zielpopulation (Tabelle 3-7).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Dieser Abschnitt entspricht den Angaben im Dossier vom 08.06.2020. Es liegen keine relevanten neuen Informationen vor.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) in Kombination mit CHP	Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL)	Beträchtlich	125 - 127

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation gemäß Tabelle 3-7 und wird im Abschnitt 3.2.2 erläutert. Diese Angaben beziehen sich auf die gesamte GKV-Zielpopulation, also alle Patienten, die für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin in Frage kommen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben in diesem Abschnitt entstammen einer orientierenden Recherche zur aktuellen Literatur zu peripheren T-Zell-Lymphomen (PTCL) und zum systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (sALCL), einer Analyse von Leitlinien und Empfehlungen der deutschen und internationalen Fachgesellschaften zu PTCL/sALCL (7, 17), der Datenbank des statistischen Bundesamts zur Bevölkerungsentwicklung (39, 43, 45) sowie der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) (38, 40, 41).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Ann Oncol.* 1998;9(7):717-20.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2008.
3. Oluwasanjo A, Kartan S, Johnson W, Alpdogan O, Gru A, Mishra A, et al. Peripheral T-Cell Lymphoma, not Otherwise Specified (PTCL-NOS). In: Querfeld C, Zain J, Rosen ST, editors. *T-Cell and NK-Cell Lymphomas: From Biology to Novel Therapies*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 83-98.
4. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375-90.
5. Foss FM, Zinzani PL, Vose JM, Gascoyne RD, Rosen ST, Tobinai K. Peripheral T-cell lymphoma. *Blood.* 2011;117(25):6756-67.
6. Vose J, Armitage J, Weisenburger D, International T-Cell Lymphoma Project. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol.* 2008;26(25):4124-30.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Periphere T-Zell Lymphome. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. (Onkopedia-Leitlinie) 2019. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/periphere-t-zell-lymphome/@@guideline/html/index.html>, letzter Zugriff 21.03.2021.
8. Rüdiger T, for the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification P, Weisenburger DD, for the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification P, Anderson JR, for the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification P, et al. Peripheral T-cell lymphoma (excluding anaplastic large-cell lymphoma): results from the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Annals of Oncology.* 2002;13(1):140-9.
9. Armitage J, Vose J, Weisenburger D. International Peripheral T-Cell and Natural Killer/T-Cell Lymphoma Study: Pathology Findings and Clinical Outcomes. *Journal of Clinical Oncology.* 2008;26(25):4124-30.
10. Hsi ED, Horwitz SM, Carson KR, Pinter-Brown LC, Rosen ST, Pro B, et al. Analysis of Peripheral T-cell Lymphoma Diagnostic Workup in the United States. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17(4):193-200.
11. Onaindia A, Martinez N, Montes-Moreno S, Almaraz C, Rodriguez-Pinilla SM, Cereceda L, et al. CD30 Expression by B and T Cells: A Frequent Finding in Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma and Peripheral T-Cell Lymphoma-Not Otherwise Specified. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(3):378-85.
12. Sabattini E, Pizzi M, Tabanelli V, Baldin P, Sacchetti CS, Agostinelli C, et al. CD30 expression in peripheral T-cell lymphomas. *Haematologica.* 2013;98(8):e81-2.

13. Younes A. CD30-targeted antibody therapy. *Curr Opin Oncol.* 2011;23(6):587-93.
14. Berro AI, Perry GA, Agrawal DK. Increased expression and activation of CD30 induce apoptosis in human blood eosinophils. *J Immunol.* 2004;173(3):2174-83.
15. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med.* 2010;363(19):1812-21.
16. Shustov A, Soma L. Anaplastic Large Cell Lymphoma: Contemporary Concepts and Optimal Management. *Cancer treatment and research.* 2019;176:127-44.
17. d'Amore F, Gaulard P, Trumper L, Corradini P, Kim WS, Specht L, et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v108-15.
18. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer research.* 1971;31(11):1860-1.
19. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329(14):987-94.
20. Bisig B, de Reyniès A, Bonnet C, Sujobert P, Rickman DS, Marafioti T, et al. CD30-positive peripheral T-cell lymphomas share molecular and phenotypic features. *Haematologica.* 2013;98(8):1250-8.
21. Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, Bellei M, Mattei D, Vitolo U, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood.* 2004;103(7):2474-9.
22. Weisenburger DD, Savage KJ, Harris NL, Gascoyne RD, Jaffe ES, MacLennan KA, et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood.* 2011;117(12):3402-8.
23. Ellin F, Landstrom J, Jerkeman M, Relander T. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry. *Blood.* 2014;124(10):1570-7.
24. Xu P, Yu D, Wang L, Shen Y, Shen Z, Zhao W. Analysis of prognostic factors and comparison of prognostic scores in peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified: a single-institution study of 105 Chinese patients. *Annals of hematology.* 2015;94(2):239-47.
25. Ferreri AJ, Govi S, Pileri SA, Savage KJ. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-positive. *Critical reviews in oncology/hematology.* 2012;83(2):293-302.
26. Sibon D, Fournier M, Briere J, Lamant L, Haioun C, Coiffier B, et al. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte trials. *J Clin Oncol.* 2012;30(32):3939-46.
27. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, Ullrich F, Jaffe ES, Connors JM, et al. 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.* 2008;111(12):5496-504.
28. Schmitz N, Trumper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, 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.* 2010;116(18):3418-25.
29. Deng S, Lin S, Shen J, Zeng Y. Comparison of CHOP vs CHOPE for treatment of peripheral T-cell lymphoma: a meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2019;12:2335-42.

30. Kim YA, Byun JM, Park K, Bae GH, Lee D, Kim DS, et al. Redefining the role of etoposide in first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma. *Blood Advances*. 2017;1(24):2138-46.
31. Ferreri AJ, Govi S, Pileri SA, Savage KJ. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2013;85(2):206-15.
32. Takeda GmbH. Fachinformation ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2021; 2021. Available from: www.fachinfo.de, letzter Zugriff 21.06.2021.
33. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood*. 2017;130(25):2709-17.
34. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10168):229-40.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom) vom 3. Dezember 2020; 2020b. Available from: www.g-ba.de/downloads/39-261-4589/2020-12-03_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-564_BAnz.pdf, letzter Zugriff am 21.03.2021.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Brentuximab Vedotin (systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, IQWiG-Berichte – Nr. 965; 2020. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3789/2020-06-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Brentuximab-Vedotin_D-564.pdf, letzter Zugriff 21.03.2021.
37. Wang SS, Vose J. Epidemiology and Prognosis of T-Cell Lymphoma. In: Foss FM, editor. *T-Cell Lymphomas* Springer; 2013.
38. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016.
39. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf 2019a. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
40. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001). Altersbezogene Inzidenz peripherer u. kutaner T-Zell-Lymphome (C84) in Deutschland im Jahr 2016. Datenbankabfrage (C84). 2019a. Available from: www.krebsdaten.de/abfrage, Letzte Aktualisierung: 17.12.2019, Abrufdatum: 15.04.2020.
41. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0014.0001). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt; Datenbankabfrage (C84, C86). 2019b. Available from: www.krebsdaten.de/abfrage, letzte Aktualisierung: 17.12.2019, Abrufdatum: 15.04.2020.
42. Takeda GmbH. Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 2020c.

43. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland 2019b. Available from: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabelleErgebnis/12421-0001>, letzter Zugriff 10.09.2019.
44. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli 2019. 2019. [Date accessed 10.03.2020]. Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf.
45. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerungsstand. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011 nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit im Zeitverlauf. Stand: 30.09.2019. 2019c. [Date Accessed: 10.03.20]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) in Kombination mit CHP	Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP)	6-8 Zyklen à 21 Tage	Brentuximab Vedotin: 6-8 Zyklen Cyclophosphamid: 6-8 Zyklen Doxorubicin: 6-8 Zyklen Prednison: 6-8 Zyklen	Brentuximab Vedotin: 1 Tag pro Zyklus (Tag 1 eines 21 Tage Zyklus) Cyclophosphamid: 1 Tag pro Zyklus (Tag 1 eines 21 Tage Zyklus) Doxorubicin: 1 Tag pro Zyklus (Tag 1 eines 21 Tage Zyklus) Prednison: 5 Tage pro Zyklus (Tag 1 bis 5 eines 21 Tage Zyklus)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: nicht zutreffend				
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; Referenz: Fachinformation ADCETRIS®, Stand April 2021 (1).				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 angegebene Zielpopulation. Basierend auf der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für Seltene Leiden (Orphan Drug) hat Brentuximab Vedotin am 15. Januar 2009 durch die Europäische Zulassungsbehörde für Arzneimittel (European Medicines Agency, EMA) den Status eines Arzneimittels für die Behandlung Seltener Leiden erhalten (Verordnung (EG) Nr. 596/2009) (2). Der Orphan Status wurde am 23.04.2020 für die vorliegende Zulassungserweiterung bestätigt (3). Entsprechend § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs mit der Zulassung der medizinische Zusatznutzen als belegt. Aus diesem Grund gilt für Brentuximab Vedotin, gemäß den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V) der medizinische

Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt und es wird kein Vergleich gegenüber einer zVT gefordert.

Die in Tabelle 3-11 dargestellten Angaben zur Dosierung von Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP basieren auf den Dosierungsempfehlungen der Fachinformation von ADCETRIS® (1).

Die empfohlene Dosis von Brentuximab Vedotin beträgt 1,8 mg pro Kilogramm (kg) Körpergewicht, die im Rahmen einer Kombinationstherapie als intravenöse Infusion über 30 Minuten an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus für 6 bis zu einer maximalen Gesamtzahl von 8 Zyklen verabreicht wird (1).

Die Angaben zu den Chemotherapieregimen der Kombinationspartner basieren auf den Dosierungen in der Zulassungsstudie ECHELON-2 und bewegen sich im Rahmen der jeweils zugelassenen Dosierungsempfehlungen (4-6).

Die Dosis von Cyclophosphamid beträgt 750 mg pro m² Körperoberfläche, die im Rahmen der Kombinationstherapie als intravenöse Infusion über 30 Minuten an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus für 6 bis zu einer maximalen Gesamtzahl von 8 Zyklen verabreicht wird.

Die Dosis von Doxorubicin beträgt 50 mg pro m² Körperoberfläche, die im Rahmen der Kombinationstherapie als intravenöse Infusion über 30 Minuten an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus für 6 bis zu einer maximalen Gesamtzahl von 8 Zyklen verabreicht wird.

Die Dosis von Prednison beträgt 100 mg, die im Rahmen der Kombinationstherapie als orale Gabe an den Tagen 1 bis 5 eines 21-Tage-Zyklus für 6 bis zu einer maximalen Gesamtzahl von 8 Zyklen verabreicht wird.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) in Kombination mit CHP	Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP)	6-8 Zyklen à 21 Tage	Brentuximab Vedotin: 6-8 Tage Cyclophosphamid: 6-8 Tage Doxorubicin: 6-8 Tage Prednison: 30-40 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie: nicht zutreffend			
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison;			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) in Kombination mit CHP	Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP)	Brentuximab Vedotin: 6-8 Tage Cyclophosphamid: 6-8 Tage Doxorubicin: 6-8 Tage Prednison: 30-40 Tage	Brentuximab Vedotin: 138,6 mg ^a (3 x 50 mg) Cyclophosphamid: 1.425,0 mg ^a Doxorubicin: (1 x 1000 mg + 1 x 500 mg) Doxorubicin: 95 mg ^a (2 x 50 mg ^b) Prednison: 100 mg (2 x 50 mg)	Brentuximab Vedotin: 831,6 mg – 1.108,8 mg (900 mg - 1.200 mg) Cyclophosphamid: 8.550 mg – 11.400 mg (9.000 mg – 12.000 mg) Doxorubicin: 570 mg - 760 mg (600 mg - 800 mg) Prednison: 3.000 mg – 4.000 mg (3.000 mg – 4.000 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: nicht zutreffend				
<p>a: Das Durchschnittsgewicht eines deutschen Patienten liegt bei 77,0 kg mit einer Körperoberfläche von 1,90 m² (Bezugsjahr 2017 (7))</p> <p>b: Für Doxorubicin ist ebenfalls eine 1 x 100 mg Handelsform verfügbar, diese stellt allerdings in der Gesamtschau nicht die wirtschaftlichste Alternative pro Zyklus dar, da aufgrund des Solitärstatus kein Generikarabatt bei dieser Handelsform anfällt.</p> <p>CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison;</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels

Im Rahmen dieses Dossiers wird das im Anwendungsgebiet gebräuchliche Verbrauchsmaß Dosierung je Kilogramm Körpergewicht für Brentuximab Vedotin bzw. Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche für Cyclophosphamid und Doxorubicin sowie eine fixe Dosierung für Prednison verwendet.

Herangezogen wurden zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit von Körpergewicht oder Körperoberfläche die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Statistik „Mikrozensus 2017“ (7). Dort wird ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,0 kg sowie eine Körpergröße von 1,72 m angegeben. Daraus errechnet sich mit Hilfe der DuBois-Formel eine KOF von 1,90 m², die für die Berechnung herangezogen wurde (8).

Brentuximab Vedotin

Der Verbrauch pro Gabe und der Jahresverbrauch pro Patient sind abhängig vom individuellen Körpergewicht jedes einzelnen Patienten, bis zu einer empfohlenen Maximaldosis von 180 mg pro Behandlungstag bei einem Körpergewicht von >100 kg (1). Einem Patienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,0 kg wird pro Therapiezyklus 138,60 mg Brentuximab Vedotin verabreicht:

$$77,0 \text{ kg Körpergewicht} * 1,8 \text{ mg/kg Brentuximab Vedotin} = 138,60 \text{ mg pro Gabe}$$

Für eine Gabe werden folglich 3 Durchstechflaschen (50 mg je Flasche) Brentuximab Vedotin benötigt. Bei 6 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr (6 Zyklen) beträgt der Jahresverbrauch 831,6 mg beziehungsweise bei maximal 8 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr (8 Zyklen) beträgt der Jahresverbrauch 1.108,80 mg.

Cyclophosphamid

Der Verbrauch pro Gabe und der Jahresverbrauch pro Patient hängen von der individuellen Körperoberfläche ab. Gemäß der durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,90 m² ergibt sich folgende Dosis pro Gabe von Cyclophosphamid:

$$1,90 \text{ m}^2 \text{ Körperoberfläche} * 750 \text{ mg/m}^2 \text{ Cyclophosphamid} = 1.425,00 \text{ mg pro Gabe}$$

Für eine Behandlung werden folglich zwei Durchstechflaschen (1 x 1.000 mg + 1 x 500 mg) Cyclophosphamid benötigt. Bei 6 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr (6 Zyklen) beträgt der Jahresverbrauch 8.550,00 mg beziehungsweise bei maximal 8 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr (8 Zyklen) beträgt der Jahresverbrauch 11.400,00 mg.

Doxorubicin

Der Verbrauch pro Gabe und der Jahresverbrauch pro Patient hängen von der individuellen Körperoberfläche ab. Gemäß der durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,90 m² ergibt sich folgende Dosis pro Gabe von Doxorubicin:

$$1,90 \text{ m}^2 \text{ Körperoberfläche} * 50 \text{ mg/m}^2 \text{ Doxorubicin} = 95,00 \text{ mg pro Gabe}$$

Für eine Behandlung werden folglich 100 mg Doxorubicin (zwei Durchstechflaschen á 50 mg) benötigt. Es ist ebenfalls eine 1x 100 mg Doxorubicin Handelsform verfügbar, diese stellt allerdings in der Gesamtschau nicht die wirtschaftlichste Alternative pro Zyklus dar und wird deshalb bei der Kostenberechnung nicht herangezogen. Bei 6 Behandlungstagen pro Patient pro

Jahr (6 Zyklen) beträgt der Jahresverbrauch 570,00 mg, bei 8 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr (8 Zyklen) beträgt der Jahresverbrauch 760,00 mg.

Prednison

Der Verbrauch pro Gabe und der Jahresverbrauch pro Patient richten sich nach einer fixen Dosierung. Pro Gabe werden 100 mg per oral verabreicht.

Für einen Zyklus werden somit 10 Tabletten (10 x 50 mg) Prednison benötigt. Bei 30 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr (6 Zyklen) beträgt der Jahresverbrauch 3.000,00 mg, beziehungsweise bei maximal 40 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr (8 Zyklen) beträgt der Jahresverbrauch 4.000,00 mg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) in Kombination mit CHP	Brentuximab Vedotin: PZN 09916870 1 DFL, 50 mg; 3.429,04 € Cyclophosphamid: PZN 06317577 + 06317560 + 00334528 + 01667261 6 DFL, 1000 mg; 123,70 € 6 DFL, 500 mg; 81,98 € 1 DFL, 1000 mg; 29,82 € 1 DFL, 500 mg; 22,86 € Doxorubicin: Festbetrag Stufe 1, z.B. PZN 07555310 1 IFK, 50 mg; 150,99 € ^b Prednison: PZN 00262846 + 00262823 50 TBL, 50 mg; 67,78 € 10 TBL, 50 mg; 22,92 € ^b	Brentuximab Vedotin: 1 DFL, 50 mg; 3.234,71 € Cyclophosphamid: 6 DFL, 1000 mg 115,69 € 6 DFL, 500 mg 71,23 € 1 DFL, 1000 mg 27,01 € 1 DFL, 500 mg 19,59 € Doxorubicin: 1 IFK, 50 mg; 138,15 € Prednison: 50 TBL. 50 mg; 61,52 € 10 TBL, 50 mg; 20,21 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: nicht zutreffend		
<p>a: Für Doxorubicin ist ebenfalls eine 1 x 100 mg Handelsform verfügbar, diese stellt allerdings in der Gesamtschau nicht die wirtschaftlichste Alternative pro Zyklus dar, da aufgrund des Solitärstatus kein Generikarabatt bei dieser Handelsform anfällt.</p> <p>b: Festbetrag Stufe 1</p> <p>CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison; DFL: Durchstechflasche; IFK: Infusionslösungskonzentrat; PZN: Pharmazentralnummer; TBL: Tabletten;</p> <p>Quelle: WEBAPO® LAUER-Taxe, Stand 15.06.2021 (9)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Alle Kostenangaben entstammen der WEBAPO® LAUER-Taxe mit Stand vom 15.06.2021 (9).

Der Apothekenverkaufspreis für **Brentuximab Vedotin** (1 x 50 mg; PZN 09916870) beträgt 3.429,04 € pro Durchstechflasche inklusive 19 % Mehrwertsteuer (der Herstellerabgabepreis liegt bei 2.750,81€). Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurde der gesetzlich vorgeschriebene Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V auf den Apothekenabgabepreis angerechnet. Dieser beträgt 1,77 € gemäß § 130 Abs. 1 SGB V. Der Herstellerrabatt beträgt 7 % des Herstellerabgabepreises, entsprechend: 192,56 €.

– Apothekenverkaufspreis für Brentuximab Vedotin = 3.429,04 €

– Abzüglich Apothekenabschlag gemäß § 130 SGB V = 1,77 €,

- Abzüglich Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 oder 1a SGB V = 192,56 €,
- GKV-Kosten des Arzneimittels = 3.234,71 €.

Für **Cyclophosphamid** (1 x 1.000 mg (6 DFL) und 1 x 500 mg (6 DFL); PZN 06317577 und 06317560 sowie 1x 1000 mg (1 DFL) und 1x 500 mg (1 DFL); PZN 00334528 und 01667261) wurde ein vergleichbares Vorgehen wie bei Brentuximab Vedotin zugrunde gelegt. Die Berechnung der Kosten entspricht dem Vorgehen des G-BA in den Tragenden Gründen vom 03.12.2020 (12).

Für Cyclophosphamid 1.000 mg (6 DFL):

- Apothekenverkaufspreis für Cyclophosphamid 1.000 mg = 123,70 €
- Abzüglich Apothekenabschlag gemäß § 130 SGB V = 1,77 €,
- Abzüglich Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 oder 1a SGB V = 6,24 €,
- GKV-Kosten des Arzneimittels = 115,69 €.

Für Cyclophosphamid 500 mg (6 DFL):

- Apothekenverkaufspreis für Cyclophosphamid 500 mg = 81,98 €
- Abzüglich Apothekenabschlag gemäß § 130 SGB V = 1,77 €,
- Abzüglich Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 oder 1a SGB V = 8,98 €,
- GKV-Kosten des Arzneimittels = 71,23 €.

Für Cyclophosphamid 1.000 mg (1 DFL):

- Apothekenverkaufspreis für Cyclophosphamid 1.000 mg = 29,82 €
- Abzüglich Apothekenabschlag gemäß § 130 SGB V = 1,77 €,
- Abzüglich Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 oder 1a SGB V = 1,04 €,
- GKV-Kosten des Arzneimittels = 27,01 €.

Für Cyclophosphamid 500 mg (1 DFL):

- Apothekenverkaufspreis für Cyclophosphamid 500 mg = 22,86 €
- Abzüglich Apothekenabschlag gemäß § 130 SGB V = 1,77 €,
- Abzüglich Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 oder 1a SGB V = 1,50 €.

– GKV-Kosten des Arzneimittels = 19,59 €.

Der Festbetrag für **Doxorubicin** (1 x 50 mg) beträgt 150,99 € pro Durchstechflasche inklusive 19 % Mehrwertsteuer (der Herstellerabgabepreis liegt bei 110,68 €). Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurde der gesetzlich vorgeschriebene Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V auf den Apothekenabgabepreis auf Festbetragsniveau angerechnet. Dieser beträgt 1,77 € gemäß § 130 Abs. 1 SGB V. Der Herstellerrabatt beträgt 10 % des Herstellerabgabepreises, entsprechend: 11,07 €.

– Apothekenverkaufspreis bzw. Festbetrag für Doxorubicin = 150,99 €

– Abzüglich Apothekenabschlag gemäß § 130 SGB V = 1,77 €,

– Abzüglich Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 oder 1a SGB V = 11,07 €,

– GKV-Kosten des Arzneimittels = 138,15 €.

Für Doxorubicin ist ebenfalls eine 1x 100 mg Handelsform (PZN 10267454) verfügbar, diese stellt allerdings in der Gesamtschau nicht die wirtschaftlichste Alternative pro Zyklus dar, da aufgrund des Solitärstatus kein Generikarabatt bei dieser Handelsform anfällt. Pro Zyklus lägen die Arzneimittelkosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte bei Berücksichtigung dieser Handelsform bei 283,75 € im Vergleich zu 276,30 € bei Verwendung von zwei Packungen mit jeweils 50 mg Doxorubicin (z.B. PZN 07555310).

Für **Prednison** (50 x 50 mg und 10 x 50 mg) wurde analog zum Vorgehen des G-BA eine vergleichbare Kalkulation wie bei Doxorubicin zugrunde gelegt, da auch für diesen Wirkstoff ein Festbetrag vorliegt (12).

Für Prednison 50 x 50 mg:

– Apothekenverkaufspreis bzw. Festbetrag für Prednison 50 mg = 67,78 €

– Abzüglich Apothekenabschlag gemäß § 130 SGB V = 1,77 €,

– Abzüglich Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 oder 1a SGB V = 4,49 €,

– GKV-Kosten des Arzneimittels = 61,52 €.

Für Prednison 10 x 50 mg:

– Apothekenverkaufspreis für Prednison = 22,92 €

– Abzüglich Apothekenabschlag gemäß § 130 SGB V = 1,77 €,

– Abzüglich Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 oder 1a SGB V = 0,94 €,

– GKV-Kosten des Arzneimittels = 20,21 €.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) in Kombination mit CHP	Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP)	Primärprophylaxe mit Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF)	1 je Zyklus	6-8
		Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern gem. Hilfstaxe (Brentuximab Vedotin)	1 je Zyklus	6-8
		Herstellung Zytostatika haltiger parenteraler Zubereitungen gem. Hilfstaxe (Cyclophosphamid, Doxorubicin)	2 je Zyklus	12-16
Zweckmäßige Vergleichstherapie: nicht zutreffend				
CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen Leistungen der GKV wurden anhand der Fachinformation ermittelt (1). Die Kosten werden in den Tabellen jeweils standardisiert auf eine Behandlungsdauer von 6 bis 8 Zyklen angegeben.

1. Prophylaktische Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF)

Für alle Patienten in der Erstlinienbehandlung mit Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP wird eine prophylaktische Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF) empfohlen. Diese soll beginnend ab der ersten Dosis von Brentuximab Vedotin erfolgen (1). Hierfür stehen die Wirkstoffe Filgrastim und Pegfilgrastim zur Verfügung. Letzteres stellt die wirtschaftlichere Alternative dar und wird daher für die Kostendarstellung herangezogen. Pro Chemotherapiezyklus soll gemäß Fachinformation von Pegfilgrastim eine

Dosis von 6 mg verabreicht werden, die frühestens 24 Stunden nach einer zytotoxischen Chemotherapie angewendet wird (10). Pro Jahr fallen somit 6 Behandlungen (6 Zyklen) bis 8 Behandlungen (8 Zyklen) mit Pegfilgrastim an.

2. Herstellung Zytostatika-haltiger parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe:

Für die Herstellung der Infusionslösung ist für die „Herstellung Zytostatika-haltiger parenteraler Zubereitungen gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit“ ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig (11). Diese Leistung fällt zweimal pro Zyklus (einmal für Cyclophosphamid und einmal für Doxorubicin) und somit zwischen 12 mal (6 Zyklen) und maximal 16 mal (8 Zyklen) an.

Für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern sind 71 € abrechnungsfähig (11). Diese Leistung fällt pro Zyklus einmal für Brentuximab Vedotin und somit zwischen 6 mal (6 Zyklen) und maximal 8 mal (8 Zyklen) an.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Primärprophylaxe mit Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF)	820,82 € (870,16 €, 78 € - 1,77 € - 47,57 €)
Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern gem. Hilfstaxe	71 €
Herstellung Zytostatika-haltiger parenteraler Zubereitungen gem. Hilfstaxe	81 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten der parenteralen Zubereitungen wurden der aktuellen Version der Hilfstaxe entnommen (11).

Die Kosten für die Primärprophylaxe mit Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF) bezieht sich auf den Wirkstoff Pegfilgrastim. Pro Chemotherapiezyklus wird eine Fertigspritze mit 6 mg Pegfilgrastim gemäß Fachinformationen empfohlen (10). Die derzeit wirtschaftlichste Alternative gemäß LAUER-Taxe wird zu einem Apothekenverkaufspreis von 870,16 € pro Fertigspritze mit 6 mg Pegfilgrastim angeboten (9). Die GKV-Kosten pro Leistung (820,82 €) ergeben sich aus dem Apothekenverkaufspreis abzüglich des Apothekenabschlags gemäß § 130 SGB V (1,77 €) sowie des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 1 oder 1a SGB V (47,57 €) (12).

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) in Kombination mit CHP	Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP)	Primärprophylaxe mit Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF)	4.924,92 € - 6.566,56 € (6-8 Zyklen)
		Herstellung parenteraler Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern gem. Hilfstaxe (pro Zyklus einmal für Brentuximab Vedotin)	426,00 € - 568,00 € (6-8 Zyklen)
		Herstellung Zytostatika-haltiger parenteraler Zubereitungen gem. Hilfstaxe (pro Zyklus jeweils einmal für Cyclophosphamid und einmal für Doxorubicin)	486,00 € - 648,00 € (6-8 Zyklen)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: nicht zutreffend			
CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) in Kombination mit CHP	Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP)	Brentuximab Vedotin: 58.224,78 € - 77.633,04 € (6-8 Zyklen)	Brentuximab Vedotin: 4924,92 € 6.566,56 € (6-8 Zyklen)	Brentuximab Vedotin: 426,00 € - 568,00 € (6-8 Zyklen)	Brentuximab Vedotin: 63.575,70 € - 84.767,60 € (6-8 Zyklen)
		Cyclophosphamid: 186,92 € - 280,12 € (6-8 Zyklen)		Cyclophosphamid: 486,00 € - 648,00 € (6-8 Zyklen)	Cyclophosphamid: 672,92 € - 928,12 € (6-8 Zyklen)
		Doxorubicin: 1.657,80 € - 2.210,40 € (6-8 Zyklen)		Doxorubicin: 486,00 € - 648,00 € (6-8 Zyklen)	Doxorubicin: 2.143,80 € - 2.858,40 (6-8 Zyklen)
		Prednison: 81,73 € - 122,15 € (6-8 Zyklen)			Prednison: 81,73 € - 122,15 € (6-8 Zyklen)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: nicht zutreffend					
CHP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel

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

Gemäß der Onkopedia-Leitlinie (13), die sich in ihren Behandlungsempfehlungen nicht wesentlich von der ESMO-Leitlinie unterscheidet (14), stellten anthrazyklinbasierte Kombinationstherapien (CHOP oder CHOEP) den ehemaligen Behandlungsstandard in der Erstlinientherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Aufgrund der in diesem Dossier dargelegten beträchtlichen Vorteile von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison wird davon ausgegangen, dass die bewertungsgegenständliche Intervention bereits jetzt die Standardtherapie für den überwiegenden Großteil der Patienten in der Zielpopulation darstellt. Dies wird durch Aussagen der medizinischen Experten in der mündlichen Anhörung im Rahmen der Erstbewertung, wie auch durch Empfehlungen von Leitlinien, die nach Verfügbarkeit von Brentuximab Vedotin in der Erstlinientherapie aktualisiert wurden, bestätigt (15, 16).

Die in Kapitel 3.2.4 hergeleitete Anzahl an Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung stellt daher nur eine minimale Überschätzung der tatsächlichen Verhältnisse dar. Von der Gesamtzahl sind lediglich Patienten abzuziehen, die aufgrund ihres eingeschränkten Gesundheitszustandes und Komorbiditäten grundsätzlich nicht für eine Kombinations-Chemotherapie in Frage kommen.

Die Anwendung von Brentuximab Vedotin wird gemäß Fachinformation ferner durch eine Kontraindikation bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels eingeschränkt (1).

Für eine Quantifizierung der Anzahl der Patienten, die aufgrund ihres Allgemeinzustands oder aufgrund von Kontraindikationen nicht mit Brentuximab Vedotin behandelt werden, liegen jedoch keine geeigneten Daten vor.

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

Auf Grundlage der erwarteten Versorgungsanteile ergeben sich keine relevanten Änderungen der Jahrestherapiekosten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Informationsbeschaffung des Abschnitts 3.3 wurden folgende Quellen herangezogen und dem Dossier beigelegt:

- Fachinformationen zu Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®), Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison und Pegfilgrastim (1, 4-6, 10).
- WEBAPO®LAUER-Taxe mit Stand vom 01.06.2020 (9).
- Das Körpergewicht und die Größe eines durchschnittlichen deutschen Patienten wurden dem Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes entnommen (7).
- Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) wurde auf der Internetseite des GKV-Spitzenverbandes eingesehen (11).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Takeda GmbH. Fachinformation ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2021; 2021. Available from: www.fachinfo.de, letzter Zugriff 21.03.2021.
2. Europäisches Parlament und Rat. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.1.2000, S. 1). Geändert durch Verordnung (EG) Nr. 596/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009. Amtsblatt der Europäischen Union. 2009:1-10.
3. European Medicines Agency. Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of type II variation of a designated orphan medicinal product; EU/3/08/595, Sponsor: Takeda Pharma A/S vom 23.04.2020. 2020a. p. 1-12.
4. TEVA. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand: März 2020;. 2020a. Available from: www.fachinfo.de, letzter Zugriff: 21.03.2021.
5. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan, Stand Januar 2015; 2015. Available from: www.fachinfo.de, letzter Zugriff: 21.03.2021.
6. Merck Serono GmbH. Fachinformation Decortin® Tabletten, Stand: September 2020; 2020. Available from: www.fachinfo.de, letzter Zugriff 21.03.2021.
7. Statistisches Bundesamt Deutschland. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit, Körpermaße der Bevölkerung - 2017 (Erschienen am 2. August 2018). 2018.[1-17 pp.]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermaesse.html> (Zugriff am 12.02.2019).
8. Du BOIS D, Du BOIS EF. CLINICAL CALORIMETRY: TENTH PAPER A FORMULA TO ESTIMATE THE APPROXIMATE SURFACE AREA IF HEIGHT AND WEIGHT BE KNOWN. Archives of Internal Medicine. 1916;XVII(6_2):863-71.
9. Lauer Fischer. Lauer-Taxe, WEBAPO® InfoSystem, Stand 15. Juni 2021 [cited 2021 June 21]. Available from: https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen_lf/lauer_taxe_lf/webapo_infosystem_lf/webapo_infosystem.de.jsp, letzter Zugriff am 28.05.2020.
10. Accord Healthcare GmbH. Fachinformation Pelgraz 6 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/einem Fertiginjektor, Stand November 2019 2019. Available from: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2020-02/FI_Pelgraz-Accord_0.pdf, letzter Zugriff 05.04.2020.
11. GKV Spitzenverband. Hilfstaxe, Anlage 3, Stand 1.9.2014 2014 [cited 2017 Dezember 1]. Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01092014.pdf.
12. Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 22. Februar 2021 (BGBl. I S. 266) geändert worden ist; 2021. Available from: https://www.gesetze-im-internet.de/sgeb_5/BJNR024820988.html (letzter Zugriff am 21.03.2021).
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Periphere T-Zell Lymphome. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. (Onkopedia-Leitlinie) 2019. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/periphere-t-zell-lymphome/@@guideline/html/index.html>, letzter Zugriff 21.03.2021.

14. d'Amore F, Gaulard P, Trumper L, Corradini P, Kim WS, Specht L, et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26 Suppl 5:v108-15.
15. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), T-Cell Lymphomas, Version 1.2021 2021. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/t-cell.pdf, letzter Zugriff 26.05.2021.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V hier: Wirkstoff Brentuximab Vedotin (D-564), Stenografisches Wortprotokoll 2020d. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-557/2020-10-27_Wortprotokoll_Brentuximab-Vedotin_D-564.pdf, letzter Zugriff 26.05.2021.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Dieser Abschnitt entspricht den Angaben im Dossier vom 08.06.2020. Es liegen keine relevanten neuen Informationen vor.

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben wurden aus der deutschen Fachinformation zu Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) übernommen (1, 2).

Anforderungen an die Diagnostik

Vor der Verabreichung jeder Dosis dieses Medikamentes sollte ein komplettes Blutbild durchgeführt werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).

Die Patienten sollten während und nach der Infusion überwacht werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Anwendung von Brentuximab Vedotin sollte unter der Aufsicht eines in der Anwendung von Krebsmedikamenten erfahrenen Arztes erfolgen.

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

Infrastruktur

Es liegen keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur vor.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Bislang unbehandeltes HL

Die empfohlene Dosis in Kombination mit einer Chemotherapie (Doxorubicin [A], Vinblastin [V] und Dacarbazin [D] [AVD]) beträgt 1,2 mg/kg als intravenöse Infusion über 30 Minuten am 1. und 15. Tag jedes 28-Tage-Zyklus über 6 Zyklen (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).

Bei allen Patienten mit bislang unbehandeltem HL, die eine Kombinationstherapie erhalten, wird ab der ersten Dosis eine Primärprophylaxe mit Wachstumsfaktoren (G-CSF) empfohlen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).

HL mit erhöhtem Risiko für Rezidiv oder Progression

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

Die Behandlung mit ADCETRIS® sollte gemäß klinischer Beurteilung nach der Erholung von der ASCT einsetzen. Die Patienten sollten bis zu 16 Zyklen erhalten (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).

Rezidiertes oder refraktäres HL

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

Die empfohlene Anfangsdosierung für die Wiederholungsbehandlung von Patienten, die zuvor schon auf die Behandlung mit ADCETRIS® angesprochen haben, beträgt 1,8 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird. Alternativ kann die Behandlung mit der zuletzt tolerierten Dosierung begonnen werden (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).

Die Behandlung sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).

Patienten, bei denen eine Stabilisierung oder Besserung der Erkrankung erreicht wird, sollten mindestens 8 Zyklen und bis zu maximal 16 Zyklen (ca. 1 Jahr) erhalten (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).

Bislang unbehandeltes sALCL

Die empfohlene Dosis in Kombination mit einer Chemotherapie (Cyclophosphamid [C], Doxorubicin [H] und Prednison [P]; [CHP]) beträgt 1,8 mg/kg und wird als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen für 6 bis 8 Zyklen verabreicht (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).

Bei allen Patienten mit bislang unbehandeltem sALCL, die eine Kombinationstherapie erhalten, wird ab der ersten Dosis eine Primärprophylaxe mit G-CSF empfohlen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).

Rezidiertes oder refraktäres sALCL

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

Die empfohlene Anfangsdosierung für die Wiederholungsbehandlung von Patienten, die zuvor schon auf die Behandlung mit ADCETRIS® angesprochen hatten, beträgt 1,8 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird. Alternativ kann die Behandlung mit der zuletzt vertragenen Dosierung eingeleitet werden (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).

Die Behandlung sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).

Patienten, bei denen eine Stabilisierung oder Besserung der Erkrankung erreicht wird, sollten mindestens 8 Zyklen und bis zu maximal 16 Zyklen (ca. 1 Jahr) erhalten (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).

CTCL

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

Patienten mit CTCL sollten bis zu 16 Zyklen erhalten (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).

Allgemein

Wenn das Gewicht des Patienten mehr als 100 kg beträgt, sollte für die Dosisberechnung der Wert von 100 kg verwendet werden (siehe Fachinformation Abschnitt 6.6).

Anpassung der Dosierung

Neutropenie

Wenn sich während der Behandlung eine Neutropenie entwickelt, sollte die Gabe der nächsten Dosis verzögert werden. Siehe Tabelle 3-17 und Tabelle 3-18 für entsprechende Dosierungsempfehlungen für die Monotherapie bzw. Kombinationstherapie (siehe auch Fachinformation Abschnitt 4.4).

Tabelle 3-17: Dosierungsempfehlungen für die Monotherapie bei Neutropenie

Schweregrad der Neutropenie (Anzeichen und Symptome [verkürzte Beschreibung nach CTCAE^a])	Änderung des Dosierungsschemas
Grad 1 (< LLN - 1500/mm ³ < LLN - 1,5 x 10 ⁹ /l) oder Grad 2 (< 1500 - 1000/mm ³ < 1,5 - 1,0 x 10 ⁹ /l)	Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten.
Grad 3 (< 1000 - 500/mm ³ < 1,0 - 0,5 x 10 ⁹ /l) oder Grad 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Die Verabreichung der Dosis verzögern, bis die Toxizität wieder auf ≤ Grad 2 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist, danach die Behandlung in unveränderter Dosierung und unveränderten Behandlungsintervallen fortführen ^b . Bei Patienten, die eine Neutropenie Grad 3 oder Grad 4 entwickeln, können in den folgenden Zyklen G-CSF oder GM-CSF in Betracht gezogen werden.
^a Die Einteilung basiert auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V3.0 des National Cancer Institute (NCI), siehe Neutrophile/Granulozyten; LLN = unterer Grenzwert des Normbereichs. ^b Bei Patienten, die eine Lymphopenie Grad 3 oder Grad 4 entwickeln, kann die Behandlung ohne Unterbrechung fortgesetzt werden.	

Tabelle 3-18: Dosierungsempfehlungen für die Kombinationstherapie bei Neutropenie

Schweregrad der Neutropenie (Anzeichen und Symptome [verkürzte Beschreibung nach CTCAE^a])	Änderung des Dosierungsschemas
Grad 1 (< LLN - 1500/mm ³ < LLN - 1,5 x 10 ⁹ /l) oder Grad 2 (< 1500 - 1000/mm ³ < 1,5 - 1,0 x 10 ⁹ /l) Grad 3 (< 1.000 - 500/mm ³ < 1,0 - 0,5 x 10 ⁹ /l) oder Grad 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Bei allen Patienten, die eine Kombinationstherapie erhalten, wird ab der ersten Dosis eine Primärprophylaxe mit G-CSF empfohlen. Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten.
^a Die Einteilung basiert auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V4.03 des National Cancer Institute (NCI), siehe Neutrophile/Granulozyten; LLN = unterer Grenzwert des Normbereichs.	

Periphere Neuropathie

Tabelle 3-19 und Tabelle 3-20 enthalten Dosierungsempfehlungen für die Monotherapie bzw. die Kombinationstherapie für den Fall, dass sich während der Behandlung eine periphere sensorische oder motorische Neuropathie entwickelt oder verschlechtert (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).

Tabelle 3-19: Dosierungsempfehlungen für die Monotherapie für den Fall, dass sich eine periphere sensorische oder motorische Neuropathie entwickelt oder verschlechtert

Schweregrad der peripheren sensorischen oder motorischen Neuropathie (Anzeichen und Symptome [verkürzte Beschreibung nach CTCAE^a])	Änderung der Dosis und des Zeitplans
Grad 1 (Parästhesie und/oder verminderte Reflexe, ohne Funktionsverlust)	Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten.
Grad 2 (Beeinträchtigung der Funktion, jedoch keine Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten)	Die Verabreichung der Dosis verzögern, bis die Toxizität wieder auf \leq Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist, danach die Behandlung mit einer reduzierten Dosierung von 1,2 mg/kg bis höchstens 120 mg alle 3 Wochen fortsetzen.
Grad 3 (Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten)	Die Verabreichung der Dosis verzögern, bis die Toxizität wieder auf \leq Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist, danach die Behandlung mit einer reduzierten Dosierung von 1,2 mg/kg bis höchstens 120 mg alle 3 Wochen fortsetzen.
Grad 4 (sensorische Neuropathie, die stark hindernd ist, oder motorische Neuropathie, die lebensbedrohlich ist oder zu einer Lähmung führt)	Behandlung abbrechen.
^a Die Einteilung basiert auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V3.0 des National Cancer Institute (NCI), siehe Neuropathie: motorisch; Neuropathie: sensorische und neuropathische Schmerzen.	

Tabelle 3-20: Dosierungsempfehlungen für die Kombinationstherapie für den Fall, dass sich eine periphere sensorische oder motorische Neuropathie entwickelt oder verschlechtert

	Kombinationstherapie mit AVD	Kombinationstherapie mit CHP
Schweregrad der peripheren sensorischen oder motorischen Neuropathie (Anzeichen und Symptome [verkürzte Beschreibung nach CTCAE^a])	Änderung der Dosis und des Zeitplans	Änderung der Dosis und des Zeitplans
Grad 1 (Parästhesie und/oder verminderte Reflexe, ohne Funktionsverlust)	Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten.	Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten.
Grad 2 (Beeinträchtigung der Funktion, jedoch keine Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten)	Dosis auf 0,9 mg/kg bis höchstens 90 mg alle 2 Wochen verringern.	<u>Sensorische Neuropathie:</u> Behandlung mit der gleichen Dosis fortsetzen. <u>Motorische Neuropathie:</u> Dosis auf 1,2 mg/kg bis höchstens 120 mg alle 3 Wochen verringern.
Grad 3 (Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten)	Behandlung mit ADCETRIS [®] aussetzen bis Toxizität ≤ Grad 2, dann Behandlung mit einer niedrigeren Dosis von bis zu 0,9 mg/kg bis höchstens 90 mg alle 2 Wochen wieder aufnehmen.	<u>Sensorische Neuropathie:</u> Dosis auf 1,2 mg/kg bis höchstens 120 mg alle 3 Wochen verringern. <u>Motorische Neuropathie:</u> Behandlung abbrechen.
Grad 4 (sensorische Neuropathie, die stark behindernd ist, oder motorische Neuropathie, die lebensbedrohlich ist oder zu einer Lähmung führt)	Behandlung abbrechen.	Behandlung abbrechen.
a. Die Einteilung basiert auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V4.03 des National Cancer Institute (NCI), siehe Neuropathie: motorisch; Neuropathie: sensorische und neuropathische Schmerzen.		

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Kombinationstherapie

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten engmaschig auf unerwünschte Ereignisse überwacht werden. Es gibt keine Erfahrungswerte aus klinischen Studien mit ADCETRIS® in Kombination mit einer Chemotherapie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei denen das Serumkreatinin $\geq 2,0$ mg/dl und/oder die Kreatinin-Clearance oder die errechnete Kreatinin-Clearance ≤ 40 ml/min beträgt. Der Einsatz von ADCETRIS® in Kombination mit einer Chemotherapie sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vermieden werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten engmaschig auf unerwünschte Ereignisse überwacht werden. Die empfohlene Startdosis bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung, die ADCETRIS® in Kombination mit AVD erhalten, beträgt 0,9 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 2 Wochen verabreicht wird. Die empfohlene Startdosis bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung, die ADCETRIS® in Kombination mit CHP erhalten, beträgt 1,2 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird. Es gibt keine Erfahrungswerte aus klinischen Studien mit ADCETRIS® in Kombination mit einer Chemotherapie bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, bei denen der Bilirubinwert die obere Normalgrenze (ON) $> 1,5$ -fach übersteigt (ausgenommen sind Patienten mit Gilbert Syndrom), oder wenn der Alanin-Aminotransferase- (ALT) oder der Aspartat-Aminotransferase- (AST) Wert die ON > 3 -fach übersteigt, oder > 5 -fach, wenn es gute Gründe gibt, diese Erhöhung auf Leber-lokalisiertes HL zurückzuführen. Der Einsatz von ADCETRIS® in Kombination mit einer Chemotherapie sollte bei Patienten mit mittelgradiger und schwerer Leberfunktionsstörung vermieden werden.

Monotherapie

Die empfohlene Startdosis bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung beträgt 1,2 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten hinsichtlich auftretender Nebenwirkungen engmaschig überwacht werden (siehe Fachinformation Abschnitt 5.2).

Die empfohlene Startdosis bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion beträgt 1,2 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten hinsichtlich auftretender Nebenwirkungen engmaschig überwacht werden (siehe Fachinformation Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Die Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 65 Jahren sind dieselben wie bei Erwachsenen. Die derzeit verfügbaren Daten werden in der Fachinformation in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ADCETRIS® bei Kindern (unter 18 Jahren) ist bisher noch nicht erwiesen. Die derzeit verfügbaren Daten werden in der Fachinformation in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, es können jedoch keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

In präklinischen Studien wurde eine Verkleinerung des Thymus beobachtet (siehe Fachinformation Abschnitt 5.3).

Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis ADCETRIS® wird über 30 Minuten infundiert.

Für Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Fachinformation Abschnitt 6.6.

ADCETRIS® darf nicht als intravenöse Stoßtherapie oder als Bolus verabreicht werden. ADCETRIS® muss durch eine dafür reservierte intravenöse Leitung verabreicht werden und darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden (siehe Fachinformation Abschnitt 6.2).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Die kombinierte Anwendung von Bleomycin und ADCETRIS® verursacht pulmonale Toxizität (siehe Fachinformation Abschnitt 4.5).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Progressive multifokale Leukenzephalopathie

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

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

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

Pankreatitis

Bei Patienten, die mit ADCETRIS® behandelt wurden, wurde akute Pankreatitis beobachtet. Über Fälle mit tödlichem Ausgang wurde berichtet.

Patienten sollen engmaschig hinsichtlich neu auftretender oder sich verschlimmernder Schmerzen im Abdomen kontrolliert werden. Diese Schmerzen könnten auf eine akute Pankreatitis hindeuten. Für die Abklärung am Patienten sollten körperliche Untersuchungen, Laboruntersuchungen auf Serumamylase und Serumlipase, und bildgebende Verfahren des Abdomens, solche wie Ultraschall und andere geeignete Untersuchungsmethoden, herangezogen werden. Bei Verdacht auf akute Pankreatitis sollte die Gabe von ADCETRIS® ausgesetzt werden. Wenn sich die Diagnose einer akuten Pankreatitis bestätigt, muss ADCETRIS® abgesetzt werden.

Pulmonale Toxizität

Es wurden Fälle von pulmonaler Toxizität, einschließlich Pneumonie, interstitieller Lungenerkrankung und akutem Atemnot-Syndrom (ARDS), einige mit tödlichem Verlauf, bei Patienten berichtet, die mit ADCETRIS® behandelt wurden. Obwohl ein kausaler Zusammenhang mit ADCETRIS® nicht gesichert ist, kann das Risiko für eine pulmonale Toxizität nicht ausgeschlossen werden. Im Fall von neu auftretenden oder sich verstärkenden pulmonalen Symptomen (z. B. Husten, Dyspnoe), sollte umgehend eine diagnostische Einschätzung vorgenommen sowie eine angemessene Behandlung von Patienten eingeleitet werden. Es sollte erwogen werden die Dosierung von ADCETRIS® während der Auswertung und bis zur symptomatischen Verbesserung beizubehalten.

Schwere Infektionen und opportunistische Infektionen

Bei Patienten, die mit ADCETRIS® behandelt wurden, wurden schwere Infektionen wie Lungenentzündung, Staphylokokken-Bakteriämie, Sepsis/septischer Schock (inklusive tödlichen Ausgängen), Herpes zoster und Cytomegalovirus (CMV) (Reaktivierung) sowie opportunistische Infektionen wie Pneumocystis-jiroverci Pneumonie und orale Candidiasis berichtet. Die Patienten sollten während der Behandlung sorgfältig dahingehend überwacht werden, ob sich eine mögliche schwere und opportunistische Infektion entwickelt.

Infusionsbedingte Reaktionen

Es wurden Fälle von infusionsbedingten Sofort- und Spät-Reaktionen (IRR) sowie anaphylaktische Reaktionen berichtet.

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

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

Bei Patienten mit Antikörper gegen Brentuximab Vedotin treten IRR häufiger und in schwererer Ausprägung auf (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8).

Tumorlyse-Syndrom

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

Periphere Neuropathie

ADCETRIS® kann sowohl sensorische als auch motorische periphere Neuropathie verursachen. Eine durch ADCETRIS® ausgelöste periphere Neuropathie ist typischerweise eine Folge kumulativer Exposition zu diesem Arzneimittel und ist in den meisten Fällen reversibel. In den klinischen Studien zeigte sich bei einem Großteil der Patienten ein vollständiges Abklingen oder eine Verbesserung der Symptome (siehe Fachinformation Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Anzeichen einer Neuropathie, wie Hypästhesie, Hyperästhesie, Parästhesie, Unwohlsein, ein brennendes Gefühl, neuropathische Schmerzen oder Schwäche überwacht werden. Bei Patienten mit neu auftretender oder sich verschlechternder peripherer Neuropathie kann ein Aufschub der Verabreichung und eine Dosisreduktion von ADCETRIS® oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2).

Hämatologische Toxizität

Unter ADCETRIS® können Grad 3 oder Grad 4 Anämie, Thrombozytopenie und anhaltende (\geq 1 Woche) Grad 3 oder Grad 4 Neutropenie auftreten. Vor der Verabreichung jeder Dosis sollte ein komplettes Blutbild erstellt werden. Wenn sich eine Grad 3 oder Grad 4 Neutropenie entwickelt, siehe Fachinformation Abschnitt 4.2.

Febrile Neutropenie

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

Bei einer Kombinationsbehandlung mit AVD oder CHP, war ein fortgeschrittenes Alter ein Risikofaktor für febrile Neutropenie. Wenn ADCETRIS® in Kombination mit AVD oder CHP gegeben wird, wird bei allen Patienten unabhängig von deren Alter ab der ersten Dosis eine vorhergehende Prophylaxe mit G-CSF empfohlen.

Stevens-Johnson-Syndrom und Toxisch epidermale Nekrolyse

Unter Behandlung mit ADCETRIS® wurden Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN) berichtet. Über tödliche Ausgänge wurde berichtet. Wenn ein SJS oder TEN auftritt, muss ADCETRIS® abgebrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Gastrointestinale Komplikationen

Gastrointestinale (GI) Komplikationen einschließlich gastrointestinaler Obstruktion, Ileus, Enterokolitis, neutropenische Kolitis, Erosionen, Geschwüre, Perforationen und Hämorrhagie, einige mit Todesfolge, wurden bei Patienten, die mit ADCETRIS® behandelt wurden, berichtet. Bei dem Auftreten von neuen oder sich verschlechternden GI-Symptomen sollte umgehend eine diagnostische Auswertung und eine entsprechende Behandlung durchgeführt werden.

Hepatotoxizität

Im Zusammenhang mit ADCETRIS® wurde von einer Hepatotoxizität in Form von erhöhten Alanin-Aminotransferase- (ALT) und Aspartat-Aminotransferase- (AST) Werten berichtet. Es sind auch schwerwiegende Fälle von Hepatotoxizität, einschließlich Todesfällen, aufgetreten. Vorbestehende Lebererkrankungen, Komorbiditäten und begleitende medikamentöse Behandlung können das Risiko ebenfalls erhöhen. Die Leberfunktion sollte vor dem Beginn einer Behandlung untersucht und bei Patienten, die ADCETRIS® erhalten, regelmäßig überprüft werden. Patienten, bei denen eine Hepatotoxizität auftritt, benötigen eventuell eine Verzögerung der Behandlung, eine Änderung der Dosierung oder einen Abbruch der Behandlung mit ADCETRIS®.

Hyperglykämie

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

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion vor. Verfügbare Daten ergeben, dass die MMAE-Clearance möglicherweise bei schweren Nierenfunktionsstörungen, Leberfunktionsstörungen und durch niedrige Serum-Albumin-Konzentrationen beeinträchtigt werden könnte (siehe Fachinformation Abschnitt 5.2).

CD30+ CTCL

Das Ausmaß der Behandlungsauswirkungen bei anderen CD30+ CTCL-Subtypen außer Mycosis fungoides (MF) und primär kutanem anaplastischem großzelligem Lymphom (pcALCL) ist aufgrund fehlender belastbarer Nachweise nicht klar. In zwei einarmigen Phase-2-Studien mit ADCETRIS® konnte die Krankheitsaktivität in den Subtypen Sézary-Syndrom (SS), lymphomatoide Papulose (LyP) und gemischte CTCL-Histologie nachgewiesen werden. Diese Daten legen nahe, dass die Wirksamkeit und Sicherheit auf andere CTCL CD30+ -Subtypen extrapoliert werden können. Dennoch sollte ADCETRIS® erst nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Einzelfall und mit Vorsicht bei anderen CD30+ CTCL-Patienten eingesetzt werden (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).

Natriumgehalt der sonstigen Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 13,2 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln sicherzustellen, wird empfohlen, Handelsname und Chargennummer bei jeder Behandlung zu dokumentieren.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Die gleichzeitige Gabe von Brentuximab Vedotin mit Ketoconazol, einem starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitor, erhöhte die Exposition von dem Antimikrotubuli-Wirkstoff MMAE um rund 73% und beeinflusste die Plasma-Exposition von Brentuximab Vedotin nicht. Daher kann die gleichzeitige Gabe von Brentuximab Vedotin zusammen mit starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren dazu führen, dass die Häufigkeit von Neutropenie zunimmt. Wenn sich eine Neutropenie entwickelt, siehe Tabelle 1 und Tabelle 2 für Dosierungsempfehlungen bei Neutropenie (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2).

Die gleichzeitige Gabe von Brentuximab Vedotin mit Rifampicin, einem starken CYP3A4-Induktor, veränderte die Plasma-Exposition von Brentuximab Vedotin nicht. Obwohl die PK-Daten nur begrenzt sind, scheint die gleichzeitige Gabe von Rifampicin zu einer reduzierten Plasma-Konzentration von nachweisbaren MMAE-Metaboliten zu führen.

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

Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD)

Die pharmakokinetischen Eigenschaften des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats (ADC) und von MMAE im Serum bzw. Plasma nach einer Verabreichung von Brentuximab Vedotin in Kombination mit AVD ähnelten denen bei der Monotherapie.

Die gleichzeitige Anwendung von Brentuximab Vedotin hatte keinen Einfluss auf die Plasmaexposition von AVD.

Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP)

Die pharmakokinetischen Eigenschaften des ADC und von MMAE im Serum bzw. Plasma nach einer Verabreichung von Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP ähnelten denen der Monotherapie.

Es wird nicht erwartet, dass die gleichzeitige Anwendung von Brentuximab Vedotin Einfluss auf die Exposition von CHP hat.

Bleomycin

Es wurden keine formellen Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Brentuximab Vedotin und Bleomycin (B) durchgeführt. In einer Phase-1-Dosisfindungs- und Sicherheitsstudie (SGN35-009) wurde bei 11 von 25 Patienten (44 %), die mit Brentuximab Vedotin plus ABVD behandelt wurden, eine nicht akzeptable pulmonale Toxizität (einschließlich 2 tödlicher Ereignisse) festgestellt. Bei Brentuximab Vedotin + AVD wurden keine pulmonale Toxizität oder tödliche Ereignisse gemeldet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von ADCETRIS® und Bleomycin kontraindiziert (siehe Fachinformation Abschnitt 4.3).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen in gebärfähigem Alter***

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung mit ADCETRIS® zwei zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von ADCETRIS® bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Fachinformation Abschnitt 5.3).

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

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

Stillzeit

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

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

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

Fertilität

In präklinischen Studien verursachte die Behandlung mit Brentuximab Vedotin Hodentoxizität und kann möglicherweise die männliche Fertilität verändern. Es hat sich gezeigt, dass MMAE aneugenische Eigenschaften besitzt (siehe Fachinformation Abschnitt 5.3). Männern, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, wird empfohlen, vor der Behandlung Sperma-Proben einfrieren zu lassen. Männern, die mit diesem Medikament behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach der letzten Dosis kein Kind zu zeugen.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ADCETRIS® kann einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (z.B. Schwindelgefühl) haben, siehe Fachinformation Abschnitt 4.8.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von ADCETRIS® basiert auf den verfügbaren Daten klinischer Studien, dem Named Patient Programm (NPP) und bisherigen Erfahrungen nach der Markteinführung. Die Häufigkeiten der unten und in Tabelle 3-21 beschriebenen Nebenwirkungen wurden auf Basis der Daten von klinischen Studien bestimmt.

Monotherapie

Im gepoolten Datensatz von ADCETRIS® als Monotherapie in den HL-, sALCL- und CTCL-Studien (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 und C25007, siehe Fachinformation Abschnitt 5.1) waren die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) Infektionen, periphere sensorische Neuropathie, Übelkeit, Müdigkeit, Durchfall, Fieber, Infektionen der oberen Atemwege, Neutropenie, Hautausschlag, Husten, Erbrechen, Arthralgie, periphere motorische Neuropathie, infusionsbedingte Reaktionen, Juckreiz, Verstopfung, Dyspnoe, Gewichtsverlust, Myalgie und Bauchschmerzen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 12 % der Patienten auf. Die Häufigkeit von einmaligen, schwerwiegenden Nebenwirkungen lag bei $\leq 1\%$.

Unerwünschte Ereignisse führten bei 24 % der Patienten, die ADCETRIS[®] erhielten, zum Abbruch der Behandlung.

Die Sicherheitsdaten bei Patienten, die erneut mit ADCETRIS[®] (SGN35-006, siehe Fachinformation Abschnitt 5.1) behandelt wurden, entsprachen denen, die in den kombinierten Phase-2-Zulassungsstudien beobachtet wurden, mit Ausnahme der peripheren motorischen Neuropathie, die eine höhere Inzidenz aufwies (28 % gegenüber 9 % in den Phase-2-Zulassungsstudien) und hauptsächlich Grad 2 war. Patienten hatten auch eine höhere Inzidenz von Arthralgie, Anämie Grad 3 und Rückenschmerzen im Vergleich zu den in den kombinierten Phase-2-Zulassungsstudien beobachteten Patienten.

Die Sicherheitsdaten bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL ohne vorausgegangene Stammzelltransplantation und mit einer Behandlung in der empfohlenen Dosierung von 1,8 mg/kg alle drei Wochen in einer einarmigen Phase-4-Studie (n = 60), in der Phase 1 in Dosis-Eskalations- und klinisch-pharmakologischen Studien (n = 15 Patienten) sowie bei dem NPP (n = 26 Patienten) (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1) entsprachen dem Sicherheitsprofil der zulassungsrelevanten klinischen Studien.

Kombinationstherapie

Informationen zur Sicherheit von Chemotherapeutika, die in Kombination mit ADCETRIS[®] (Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD) oder Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP)) verabreicht werden, finden sich in der jeweiligen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).

In den Studien zu ADCETRIS[®] als Kombinationstherapie bei 662 Patienten mit fortgeschrittenem, bislang unbehandeltem HL (C25003) und 223 Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ PTCL (SGN35-014) waren die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$): Infektionen, Neutropenie, periphere sensorische Neuropathie, Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen, Diarrhoe, Erschöpfung, Pyrexie, Haarausfall, Anämie, Gewichtsverlust, Stomatitis, febrile Neutropenie, Bauchschmerzen, verminderter Appetit, Schlaflosigkeit, Knochenschmerzen, Hautausschlag, Husten, Dyspnoe, Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen, periphere motorische Neuropathie, Infektionen der oberen Atemwege und Schwindel.

Bei Patienten, die eine ADCETRIS[®]-Kombinationstherapie erhielten, traten bei 34 % der Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Schwerwiegenden Nebenwirkungen, die bei mindestens 3 % der Patienten auftraten, waren febrile Neutropenie (15 %), Pyrexie (5 %) und Neutropenie (3 %).

Unerwünschte Ereignisse führten bei 10 % der Patienten zum Abbruch der Behandlung. Zu den unerwünschten Ereignissen, die bei $\geq 2\%$ der Patienten zum Abbruch der Behandlung führten, gehörten periphere sensorische Neuropathie und periphere Neuropathie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von ADCETRIS[®] sind gemäß MedDRA-System nach Organklassen und dem bevorzugten Terminus aufgelistet (siehe Tabelle 3-21). Innerhalb der Systemorganklassen

wird die Häufigkeit der Nebenwirkungen wie folgt klassifiziert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-21: Nebenwirkungen von ADCETRIS®

Organklasse	Nebenwirkungen (Monotherapie)	Nebenwirkungen (Kombinationstherapie)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Sehr häufig	Infektion ^a , Infektion der oberen Atemwege	Infektion ^a , Infektion der oberen Atemwege
Häufig	Herpes zoster, Pneumonie, Herpes simplex, orale Candidiasis	Pneumonie, orale Candidiasis, Sepsis/ septischer Schock, Herpes zoster
Gelegentlich	Pneumonie durch Pneumocystis jiroveci, Staphylokokken-Bakteriämie, Cytomegalovirusinfektion oder Reaktivierung dieser Infektion, Sepsis/septischer Schock	Herpes simplex, Pneumonie durch Pneumocystis jiroveci
Häufigkeit nicht bekannt	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Sehr häufig	Neutropenie	Neutropenie ^a , Anaemie, febrile Neutropenie
Häufig	Anämie, Thrombozytopenie	Thrombozytopenie
Gelegentlich	Febrile Neutropenie	
Erkrankungen des Immunsystems		
Gelegentlich	Anaphylaktische Reaktionen	Anaphylaktische Transfusionsreaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Sehr häufig		Appetitlosigkeit
Häufig	Hyperglykämie	Hyperglykämie
Gelegentlich	Tumorlyse-Syndrom	Tumorlyse-Syndrom
Psychiatrische Erkrankungen		
Sehr häufig		Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems		

Organklasse	Nebenwirkungen (Monotherapie)	Nebenwirkungen (Kombinationstherapie)
Sehr häufig	Periphere sensorische Neuropathie, periphere motorische Neuropathie	Periphere sensorische Neuropathie ^a , periphere motorische Neuropathie ^a , Schwindel
Häufig	Schwindel	
Gelegentlich	Demyelinisierende Polyneuropathie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		
Sehr häufig	Husten, Dyspnoe	Husten, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig	Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Verstopfung, Bauchschmerzen	Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Stomatitis
Gelegentlich	Akute Pankreatitis	Akute Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen		
Häufig	Erhöhte Alanin- Aminotransferase/Aspartat- Aminotransferase (ALT/AST)	Erhöhte Alanin- Aminotransferase/Aspartat- Aminotransferase (ALT/AST)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Sehr häufig	Hautausschlag ^a , Juckreiz	Haarausfall, Hautausschlag ^a
Häufig	Haarausfall	Pruritus
Gelegentlich	Stevens-Johnson-Syndrom/Toxisch epidermale Nekrolyse	Stevens-Johnson-Syndrom ^b
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Sehr häufig	Arthralgie, Myalgie	Knochenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen
Häufig	Rückenschmerzen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Sehr häufig	Müdigkeit, Fieber, infusionsbedingte Reaktionen ^a	Müdigkeit, Fieber
Häufig	Schüttelfrost	infusionsbedingte Reaktionen ^a , Schüttelfrost
Untersuchungen		
Sehr häufig	Gewichtsverlust	Gewichtsverlust
^{a.} Entspricht der Zusammenfassung der bevorzugten Begriffe. ^{b.} Toxisch epidermale Nekrolyse wurde im Bereich der Kombinationstherapie nicht berichtet.		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neutropenie und febrile Neutropenie

Monotherapie

Neutropenie führte in klinischen Studien bei 14 % der Patienten zu Dosisverzögerungen. Neutropenie vom Grad 3 wurde bei 13 % und Neutropenie vom Grad 4 bei 5 % der Patienten berichtet. Bei keinem Patienten musste wegen Neutropenie die Dosis verringert oder die Behandlung abgebrochen werden.

Unter dieser Behandlung kann sich eine schwere und länger anhaltende (≥ 1 Woche) Neutropenie entwickeln, wodurch sich das Risiko der Patienten für schwerwiegende Infektionen erhöhen kann. Febrile Neutropenie wurde bei weniger als 1 % der Patienten berichtet (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2).

Bei Patienten in den Phase-2-Zulassungsstudien (SG035-0003 und SG035-0004) war die mittlere Dauer der Grad 3 oder Grad 4 Neutropenie beschränkt (1 Woche); 2 % der Patienten hatten eine Grad 4-Neutropenie, die ≥ 7 Tage dauerte. Weniger als die Hälfte der Patienten in der pivotalen Phase 2-Population mit Grad 3 oder Grad 4 Neutropenie wies zeitlich assoziierte Infektionen auf und die Mehrheit der zeitlich assoziierten Infektionen hatte einen Schweregrad von 1 oder 2.

Kombinationstherapie

In den klinischen Studien mit ADCETRIS[®] als Kombinationstherapie führte Neutropenie bei 19 % der Patienten zum Aussetzen der Behandlung. Eine Neutropenie Grad 3 wurde bei 17 % und eine Neutropenie Grad 4 bei 41 % der Patienten gemeldet. Zwei Prozent der Patienten benötigten eine Dosisverringerng und < 1 % setzten eines oder mehrere der Studienarzneimittel aufgrund von Neutropenie ab.

Eine febrile Neutropenie wurde bei 20 % der Patienten gemeldet, die vorab keine Prophylaxe mit G-CSF erhalten hatten (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2). Die Häufigkeit febriler Neutropenie betrug bei den Patienten, die vorab eine Prophylaxe mit G-CSF erhalten hatten, 13 %.

Schwere Infektionen und opportunistische Infektionen

Monotherapie

Schwere Infektionen und opportunistische Infektionen traten in klinischen Studien bei 10 % der Patienten auf, Sepsis und septischer Schock traten bei < 1 % der Patienten auf. Die am häufigsten berichteten opportunistischen Infektionen waren Herpes zoster und Herpes simplex.

Kombinationstherapie

In den klinischen Studien zu ADCETRIS[®] als Kombinationstherapie traten bei 15 % der Patienten schwerwiegende Infektionen einschließlich opportunistischer Infektionen auf; Sepsis,

neutropenische Sepsis, septischer Schock oder Bakteriämie traten bei 4 % der Patienten auf. Die am häufigsten gemeldeten opportunistischen Infektionen waren Herpesvirusinfektionen.

Periphere Neuropathie

Monotherapie

In klinischen Studien trat bei 59 % der Patienten eine behandlungsbedingte Neuropathie auf, eine periphere motorische Neuropathie trat bei 14 % der Patienten auf. Die periphere Neuropathie führte bei 15 % zu einem Abbruch der Behandlung, bei 15 % zu einer Dosisverringerung und bei 17 % zu Dosisverzögerungen. Bei Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie auftrat, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten der peripheren Neuropathie 12 Wochen. Die mediane Dauer der Behandlung von Patienten, die die Behandlung aufgrund einer peripheren Neuropathie abbrachen, betrug 12 Zyklen.

Bei denjenigen Patienten, bei denen in den Phase-2-Zulassungsstudien (SG035-0003 und SG035-0004) und in den randomisierten Phase-3-Monotherapiestudien (SGN35-005 und C25001) eine periphere Neuropathie auftrat, reichte die mediane Nachverfolgungszeit ab dem Ende der Behandlung bis zur letzten Untersuchung von 48,9 bis zu 98 Wochen. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung waren bei den meisten Patienten (82-85 %), bei denen eine periphere Neuropathie aufgetreten war, die Symptome der peripheren Neuropathie abgeklungen bzw. hatten sich gebessert. Insgesamt betrug die mediane Dauer bis zum Abklingen bzw. bis zur Verbesserung der peripheren Neuropathiesymptome 16 bis 23,4 Wochen.

Bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL oder sALCL, die erneut mit ADCETRIS® (SGN35-006) behandelt wurden, zeigte sich bei einem Großteil der Patienten (80 %) zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung ebenfalls eine Verbesserung bzw. ein völliges Abklingen der Symptome der peripheren Neuropathie.

Kombinationstherapie

In der klinischen Studie zu ADCETRIS® als Kombinationstherapie mit AVD trat bei 67 % der Patienten eine behandlungsbedingte Neuropathie auf; eine periphere motorische Neuropathie trat bei 11 % der Patienten auf. Die periphere Neuropathie führte bei 7 % zu einem Abbruch der Behandlung, bei 21 % zu einer Dosisverringerung und bei 1 % der Patienten zu einem Aussetzen der Behandlung. Bei den Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie auftrat, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten der peripheren Neuropathie 8 Wochen. Patienten, die die Behandlung aufgrund einer peripheren Neuropathie abbrachen, erhielten im Median 8 Dosen ADCETRIS®+AVD (A+AVD) bevor die Behandlung mit einem oder mehreren Wirkstoffen abgebrochen wurde.

Bei denjenigen Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie auftrat, lag die mediane Nachverfolgungszeit vom Ende der Behandlung bis zur letzten Untersuchung bei ca. 91 Wochen. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung waren bei den meisten Patienten (76 %), bei denen eine periphere Neuropathie aufgetreten war, die Symptome der peripheren Neuropathie abgeklungen bzw. hatten sich gebessert. Insgesamt betrug die mediane Dauer bis

zum Abklingen bzw. bis zur Verbesserung der peripheren Neuropathiesymptome 10 Wochen (Bereich von 0 Wochen bis 139 Wochen).

In der klinischen Studie mit ADCETRIS® als Kombinationstherapie mit CHP trat bei 52 % der Patienten eine behandlungsbedingte Neuropathie auf; eine periphere motorische Neuropathie trat bei 9 % der Patienten auf. Die periphere Neuropathie führte bei 1 % zu einem Abbruch der Behandlung, bei 7 % zu einer Dosisverringerung und bei < 1 % der Patienten zu einem Aussetzen der Behandlung. Bei den Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie auftrat, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten der peripheren Neuropathie 9,1 Wochen. Patienten, die die Behandlung aufgrund einer peripheren Neuropathie abbrachen, erhielten im Median 5 Dosen A+CHP, bevor die Behandlung mit einem oder mehreren Wirkstoffen abgebrochen wurde.

Bei denjenigen Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie auftrat, lag die mediane Nachverfolgungszeit vom Ende der Behandlung bis zur letzten Untersuchung bei ca. 177 Wochen. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung waren bei 64 % der Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie aufgetreten war, die Symptome der peripheren Neuropathie abgeklungen bzw. hatten sich gebessert. Insgesamt betrug die mediane Dauer bis zum Abklingen bzw. bis zur Verbesserung der peripheren Neuropathiesymptome 19 Wochen (Bereich von 0 Wochen bis 205 Wochen).

Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)

Monotherapie

IRRs wie Kopfschmerzen, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Erbrechen, Schüttelfrost, Übelkeit, Atemnot, Juckreiz und Husten wurden von 13 % der Patienten berichtet. Anaphylaktische Reaktionen wurden berichtet (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4). Die Symptome einer anaphylaktischen Reaktion können unter anderem Urtikaria, Angioödem, Hypotonie und Bronchospasmus umfassen, müssen sich aber nicht darauf beschränken.

Kombinationstherapie

IRRs, wie Kopfschmerzen, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Erbrechen, Schüttelfrost, Übelkeit, Dyspnoe, Pruritus, Husten, Schmerzen an der Infusionsstelle und Pyrexie wurden bei 8 % der Patienten berichtet. Anaphylaktische Reaktionen wurden berichtet (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4). Symptome einer anaphylaktischen Reaktion können unter anderem Urtikaria, Angioödem, Hypotonie und Bronchospasmus sein.

Immunogenität

In klinischen Studien wurden die Patienten in regelmäßigen Abständen mit einem empfindlichen elektrochemisch lumineszierenden Immunoassay auf Antikörper gegen Brentuximab Vedotin untersucht. Bei Patienten mit Antikörpern gegen Brentuximab Vedotin wurde eine höhere Inzidenz von infusionsbedingten Reaktionen beobachtet als bei Patienten, die als temporär positiv oder negativ getestet wurden.

Das Vorhandensein von Antikörpern gegen Brentuximab Vedotin korrelierte nicht mit einem klinisch relevanten Rückgang der Brentuximab Vedotin Serumspiegel und führte nicht zu einer Verminderung der Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin. Obwohl das Vorhandensein von Antikörpern gegen Brentuximab Vedotin nicht zwangsläufig die Entwicklung einer IRR prognostiziert, gab es eine höhere Inzidenz von IRR bei Patienten, die anhaltend ADA-positiv (ADA = Anti-Drug Antibodies = Antikörper gegen den Wirkstoff) waren im Vergleich zu Patienten, die temporär ADA-positiv bzw. niemals ADA-positiv waren. Bei den pädiatrischen Patienten, die als ADA-positiv bestätigt wurden, gab es einen Trend zu einer erhöhten Brentuximab-Vedotin-Clearance. Es wurden keine Patienten im Alter unter 12 Jahren (0 von 11) und 2 Patienten im Alter ab 12 Jahren (2 von 23) anhaltend ADA-positiv.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit wurde in einer Phase 1/2-Studie an pädiatrischen Patienten im Alter von 7-17 Jahren (n = 36) mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) HL und sALCL untersucht (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1). Im Rahmen dieser Studie an 36 Patienten wurden keine neuen Sicherheitsbedenken gemeldet.

Ältere Patienten

Monotherapie

Das Sicherheitsprofil bei älteren Patienten entsprach dem von erwachsenen Patienten.

Kombinationstherapie

Bei älteren Patienten (≥ 60 Jahre; n = 186 [21 %]), war die Inzidenz unerwünschter Ereignisse in allen Behandlungsarmen ähnlich. Bei älteren Patienten wurden mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Dosisveränderungen (einschließlich Aussetzen der Verabreichung, Dosisreduktionen und Behandlungsabbrüche) im Vergleich zur Gesamtpopulation der Studie berichtet. Das fortgeschrittene Alter stellte bei den Patienten in beiden Armen einen Risikofaktor für febrile Neutropenie dar. Bei älteren Patienten, die eine G-CSF-Primärprophylaxe erhalten hatten, lag die Inzidenz von Neutropenie und febriler Neutropenie unter der derjenigen, die keine G-CSF-Primärprophylaxe erhalten hatten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Es gibt kein bekanntes Antidot bei einer Überdosierung mit ADCETRIS®. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient engmaschig auf Nebenwirkungen, vor allem Neutropenie, überwacht werden und eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben stammen aus der Fachinformation und der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Annex I und II zu Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) (1, 3).

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des

Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend

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

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Tabelle 3-22: Zusammenfassung des Risikomanagementplans (RMP Vers. 15.4 nach Tabelle Summary Table of Risk Minimization Measures)

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Periphere Neuropathie (sensorisch und motorisch)	<p>FI, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin kann eine sowohl sensorische als auch motorische periphere Neuropathie verursachen. Eine durch Brentuximab Vedotin ausgelöste periphere Neuropathie ist typischerweise eine Folge kumulativer Exposition zu diesem Arzneimittel und ist in den meisten Fällen reversibel.</p> <p>In klinischen Studien hatten sich bei einer Mehrzahl der Patienten die Symptome der peripheren Neuropathie gebessert oder waren verschwunden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sollten auf Anzeichen einer Neuropathie, wie Hypästhesie, Hyperästhesie, Parästhesie, Unwohlsein, ein brennendes Gefühl, neuropathische Schmerzen oder Schwäche überwacht werden. Bei Patienten mit neu auftretender oder sich verschlechternder peripherer Neuropathie kann ein Aufschub der Verabreichung und eine Dosisreduktion von Brentuximab Vedotin oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).</p>	Keine
Myelosuppression (einschließlich Neutropenie, Fieberhafte Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie)	<p>FI, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Vor der Verabreichung jeder Dosis von Brentuximab-Vedotin sollte ein vollständiges Blutbild gemacht werden und für eine genaue Überwachung von Patienten, die Neutropenie entwickeln, gesorgt werden. Wenn Patienten eine febrile Neutropenie entwickeln, sollten sie nach den besten medizinischen Methoden behandelt werden. Bei Patienten die Neutropenien entwickeln, sollten Dosisverzögerungen berücksichtigt werden und die Unterstützung mit einem Wachstumsfaktor (G-CSF oder GM-CSF) in späteren Zyklen bei Patienten, die Neutropenie Grad 3 oder Grad 4 in der Monotherapie mit Brentuximab-Vedotin entwickeln. In der Kombinationstherapie zur Erstlinienbehandlung von HL wird die primäre Prophylaxe mit G-CSF für alle Patienten empfohlen, die mit der ersten Dosis beginnen.</p>	Keine
Infektion, einschließlich Bakteriämie / Sepsis / septischer Schock und	<p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Bei Patienten, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden, wurden schwere Infektionen wie Lungenentzündung,</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
opportunistische Infektionen)	Staphylokokken-Bakteriämie, Sepsis/septischer Schock (inklusive tödlichen Ausgängen) und Herpes zoster berichtet. Die Patienten sollten während der Behandlung sorgfältig dahingehend überwacht werden, ob sich eine mögliche schwere und opportunistische Infektion entwickelt. In klinischen Studien traten schwerwiegende Infektionen bei 10 % der Patienten auf, Sepsis oder septischer Schock traten in < 1 % der Patienten auf.	
Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)	FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen Die Fachinformation enthält Informationen über die Möglichkeit von Patienten, die sofortige und verzögerte Infusionsreaktionen (IRRs) einschließlich anaphylaktischer Reaktionen entwickeln und eine Empfehlung, dass die Verabreichung von Brentuximab Vedotin entweder unterbrochen oder sofort und dauerhaft abgebrochen wird und angemessene medizinische Therapie erfolgt, wenn eine IRR oder anaphylaktische Reaktionen auftreten. Der SmPC empfiehlt auch, die Infusion nach der Symptombehebung mit einer langsameren Rate wieder aufzunehmen und Patienten, die eine frühere IRR mit Prämedikamenten wie Paracetamol, einem Antihistaminikum und einem Kortikosteroid erlebt haben, vorzubereiten.	Keine
Hyperglykämie	FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen Für jeden Patienten, der an Hyperglykämie leidet, wird empfohlen, den Serumzucker genau überwachen zu lassen und eine antidiabetische Behandlung durchzuführen.	Keine
Antikörper gegen die Behandlung	FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen Es wurden Fälle von infusionsbedingten Sofort- und Spät-Reaktionen (IRR) sowie anaphylaktische Reaktionen berichtet. Die Patienten sollten während und nach der Infusion sorgfältig überwacht werden. Wenn eine anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Gabe von Brentuximab Vedotin sofort und endgültig abgebrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Die Symptome einer anaphylaktischen Reaktion können unter anderem Urtikaria, Angioödem, Hypotonie und Bronchospasmus umfassen, müssen sich aber nicht darauf beschränken.	Keine
Wichtige mögliche Risiken		

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Schwere Hepatotoxizität	<p>FI, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollten hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen engmaschig überwacht werden (siehe FI Abschnitt 5.2).</p> <p>Die Leberfunktion sollte vor dem Beginn einer Behandlung untersucht und bei Patienten, die Brentuximab Vedotin erhalten, regelmäßig überprüft werden. Patienten, bei denen eine Hepatotoxizität auftritt, benötigen eventuell eine Verzögerung der Behandlung, eine Änderung der Dosierung oder einen Abbruch der Behandlung mit Brentuximab Vedotin.</p> <p>Im Zusammenhang mit Brentuximab Vedotin wurde von einer Hepatotoxizität in Form von erhöhten Alanin-Aminotransferase- (ALT) und Aspartat-Aminotransferase- (AST)-Werten berichtet.</p>	Keine
Pulmonale Toxizität	<p>FI, Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen;</p> <p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Die kombinierte Anwendung von Bleomycin und Brentuximab Vedotin ist kontraindiziert, da dies pulmonale Toxizität verursacht.</p> <p>Im Fall von neu auftretenden oder sich verstärkenden pulmonalen Symptomen (z. B. Husten, Dyspnoe), sollte umgehend eine diagnostische Einschätzung vorgenommen sowie eine angemessene Behandlung von Patienten eingeleitet werden. Die Brentuximab-Vedotin-Therapie sollte während der Untersuchung und bis zur symptomatischen Besserung abgebrochen werden.</p>	Keine Angabe
Thymusabbau (Kinder)	<p>FI, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit</p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern (unter 18 Jahren) ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p> <p>In präklinischen Studien wurden lymphoide Depletion und ein verringertes Gewicht des Thymus beobachtet, was durch die pharmakologische Störung der Mikrotubuli verursacht durch das aus Brentuximab Vedotin freigesetzte MMAE erklärt werden kann.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Langzeitsicherheit	<p>FI, Abschnitt 5.1., 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Die empfohlene Dosis in Kombination mit einer Chemotherapie (Doxorubicin [A], Vinblastin [V] und Dacarbazin [D] [AVD]) beträgt 1,2 mg/kg als intravenöse Infusion über 30 Minuten am 1. und 15. Tag jedes 28-Tage-Zyklus über 6 Zyklen (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).</p> <p>Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL oder sALCL, bei denen eine Stabilisierung oder Besserung der Erkrankung erreicht wird, sollten mindestens 8 Zyklen und bis zu maximal 16 Zyklen (ca. 1 Jahr) erhalten.</p> <p>Bei Patienten mit HL und erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT sollte die Behandlung mit ADCETRIS® begonnen werden, sobald nach klinischer Einschätzung die Erholung von der ASCT eingetreten ist. Diese Patienten sollten bis zu 16 Zyklen erhalten (siehe FI Abschnitt 5.1).</p>	Keine
<p>ADA: Anti-drug antibodies; ALT: Alanin-Aminotransferase; ARDS: Atemnot-Syndrom; ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; CD30: Cluster of Differentiation 30; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP: Cytochrome P450; DNA: Desoxyribonukleinsäure; FI: Fachinformation; GI: Gastrointestinal; HL: Hodgkin Lymphom; IRR: Infusionsbedingte Sofort- und Spät-Reaktionen; JCV: John Cunningham Virus; MMAE: Monomethyl-Auristatin E; MRT: Magnetresonanztomographie; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; P-gp: P-Glykoprotein; PK: Pharmakokinetik; PML: Progressive multifokale Leukoencephalopathie; sALCL: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: Toxisch epidermale Nekrolyse; TLS: Tumorlyse-Syndrom</p> <p>Referenz: ADCETRIS® EU Risk Management Plan und Fachinformation (1, 2)</p>		

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es ergeben sich keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation, sowie in den Abschnitten 3.4.1, 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 aufgeführten hinausgehen.

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in Abschnitt 3.4 getroffenen Aussagen basieren auf der deutschen Fachinformation, der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und dem EU-RMP (1-3).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Takeda GmbH. Fachinformation ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2021; 2021. Available from: www.fachinfo.de, letzter Zugriff 21.06.2021.
2. Takeda GmbH. ADCETRIS® (Brentuximab Vedotin), EU Risk Management Plan, Version 15.4 vom 24.07.2020. 2020:1-196.
3. European Medicines Agency (EMA). Anhänge I, II, III und IV zum European Public Assessment Report (EPAR) zu ADCETRIS® (Brentuximab Vedotin), dt. Version; Stand der Information: 12.05.2020. 2020.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-22 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Dieser Abschnitt entspricht den Angaben im Dossier vom 08.06.2020. Es liegen keine relevanten neuen Informationen vor.

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Komplettes Blutbild GOP 32051 Differenzial-Blutbild	Vor der Verabreichung jeder Dosis dieses Medikamentes sollte ein komplettes Blutbild durchgeführt werden.	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation ist April 2021 (1, 2).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-22 bei.

Nicht zutreffend

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

2021/Q1

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Takeda GmbH. Fachinformation ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2021; 2021. Available from: www.fachinfo.de, letzter Zugriff 21.03.2021.
2. Takeda GmbH. ADCETRIS® (Brentuximab Vedotin), EU Risk Management Plan, Version 15.4 vom 24.07.2020. 2020:1-196.