

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand

PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

6. Oktober 2020

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V**

Brentuximab Vedotin

(Neues Anwendungsgebiet:

Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom)

veröffentlicht am 15. September 2020

Vorgangsnummer 2020-06-15-D-564

IQWiG Bericht Nr. 965

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Brentuximab Vedotin (Adcetris®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Bericht des G-BA
7. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

1. Zusammenfassung

In diesem fünften Verfahren einer frühen Nutzenbewertung zu Brentuximab Vedotin (Adcetris®) wird dieses Anti-CD30-Antikörperkonjugat in der Erstlinientherapie von Patienten mit bisher unbehandeltem, systemischem, anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) in Kombination mit Doxorubicin, Cyclophosphamid und Prednison (CHP) bewertet. Brentuximab Vedotin hat den Status eines Medikamentes zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug). Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	-	beträchtlich	Hinweis	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Für die Beurteilung des Zusatznutzens liegen Daten der multizentrischen, randomisierten, offenen Studie ECHELON-2 zum Vergleich von Cyclophosphamid / Doxorubicin / Prednison + Brentuximab Vedotin (CHP+BV) gegenüber Cyclophosphamid / Doxorubicin / Prednison + Vincristin (CHOP) vor. Entsprechend der Zulassung wurden für die frühe Nutzenbewertung die Daten aus ECHELON-2 für die Patienten mit ALCL ALK+ und einem IPI Score ≥ 2 sowie Patienten mit ALCL ALK- ausgewertet.
- CHP+BV führt gegenüber CHOP zu einer Steigerung der Rate kompletter Remissionen, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Steigerung der Überlebensrate nach 3 Jahren.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist in den beiden Studienarmen fast gleich hoch.
- Bei der Erfassung der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Die Ergebnisse von CHP-BV sind beeindruckend. Allerdings entspricht vor allem bei jüngeren Patienten eine Behandlung mit CHOP nicht dem deutschen Versorgungstext. Hier gehen aufgrund von Metaanalysen davon aus, dass CHOEP (CHOP + Etoposid) zu einer höheren Rate des ereignisfreien Überlebens führt. In der Therapie von Patienten mit ALCL ALK+ und günstigem IPI Score (≤ 2) wird in Deutschland die Gabe von CHOEP empfohlen, bei geeigneten Patienten mit ALCL ALK+ und ungünstigem IPI Score (> 2) und bei Patienten mit ALCL ALK+ die Gabe von CHOEP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASZT) empfohlen. Bei Patienten, die nicht für eine Therapie mit CHOEP geeignet sind, wird die Gabe von CHOP empfohlen.

Primärer Endpunkt von ECHELON-2 war das progressionsfreie Überleben. Bei einer Therapie in kurativer Intention ist das ereignisfreie Überleben ein besser geeigneter Endpunkt.

2. Einleitung

Die anaplastischen, großzelligen Lymphome (ALCL) gehören zu den peripheren T-Zell-Lymphomen [1]. Diese machen etwa 10% aller malignen Lymphome aus. Sie umfassen eine Gruppe von morphologisch und immunphänotypisch ähnlichen, genetisch und klinisch aber heterogenen Non-Hodgkin-Lymphomen

der T-Zellreihe. ALCL wurden 1985 von Stein et al. anhand der Expression von Ki-1 (jetzt CD30) charakterisiert [2]. In der WHO Klassifikation 2017 werden bei den ALCL vier distinkte Entitäten unterschieden [3]:

- Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK+ (ALCL ALK+)

Charakteristisch ist die reziproke Translokation des Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Gens auf Chromosom 2p23 mit Fusionspartnern wie vor allem Nucleophosmin (NPM) auf Chromosom 5q35, entsprechend der Translokation t(2;5)(p23;q35). ALCL ALK+ haben eine günstige Prognose.

- Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK- (ALCL ALK-)

Diese Gruppe ist genetisch heterogen. Eine Subgruppe mit DUSP22/ IRF4-Rearrangement auf Chromosom 6p25 scheint mit einer besseren Prognose assoziiert zu sein, wohingegen ein Rearrangement von TP63 mit einer schlechteren Prognose assoziiert scheint [4].

- Brustimplantat-assoziiertes anaplastisches großzelliges Lymphom (BIA-ALCL)

Eine seltene Komplikation von Brustimplantaten ist das Auftreten von ALCL. Die Inzidenz ist mit ca. 1 in 1 Million pro Jahr nach Einsetzen des Brustimplantats niedrig; die überwiegende Zahl der BIA-ALCL war ALK-negativ [1].

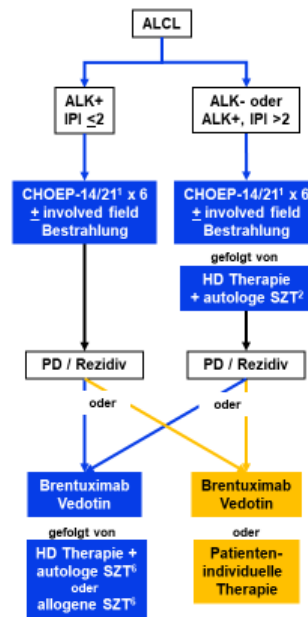
- Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom

Diese Entität gehört zu den primär kutanen CD30+ T-Zell lymphoproliferativen Störungen.

3. Stand des Wissens

Das Vorliegen des ALK-Fusionsproteins (ALK-positiv, ALK+) besitzt beim ALCL eine hohe prognostische Bedeutung, da die 5-jährige Überlebensrate des ALCL, ALK+ deutlich über denen der ALK-negativen (ALK-) Subtypen liegt (70% vs. 49%). Für Patienten mit ALCL, ALK+ wurden mit 6 Kursen CHOEP in Studien der DSHNHL für jüngere Patienten Gesamtüberlebensraten nach 5 Jahren von 90% erreicht. [5]. Ähnliche Ergebnisse erzielte die GELA-Studiengruppe mit ACVBP-basierten Protokollen (Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison). Allerdings zeigten Daten einer retrospektiven Analyse [6], dass ein hoher International-Prognostic-Score (IPI) auch bei ALCL, ALK+ mit einem ungünstigen Verlauf assoziiert ist. In einer weiteren Analyse waren ein erhöhtes Beta2-Mikroglobulin und ein Alter >45 Jahre mit einer schlechten Prognose assoziiert, wohingegen der ALK-Status keinen Einfluss hatte [7]. Inzwischen wird der ALK+ Status als sogenannter confounder für das in der Regel jüngere Alter und die niedrigeren IPI Scores im ALCL, ALK+ betrachtet. Es sollte daher bei Patienten mit ALCL, ALK+ mit IPI >2 auch eine konsolidierende ASCT in der Erstlinie erwogen werden [8, 9, 10]. Ein Therapiealgorithmus ist in [Abbildung 1](#) dargestellt [1]:

Abbildung 1: Therapiealgorithmus bei Patienten mit ALCL [1]



¹ Für Patienten die für eine HD als geeignet eingestuft wurden, wird als primäre Therapie CHOEP (CHOP+Etoposid)14 oder CHOEP21 empfohlen. Für Patienten, die für eine HDT als nicht geeignet eingestuft wurden, wird eine primäre Therapie mit CHOP14 oder CHOP21 empfohlen, in individuellen Fällen kann auch CHOEP14 oder CHOEP21 erwogen werden.

² Als HD Therapie in erster Remission (CR1 oder PR1) wird eine HD mit autologer SZT empfohlen, für eine allogene SZT gibt es in dieser Situation derzeit keine unterstützenden Daten. Eine HDT in CR2 oder PR2 kann mit autologer oder allogener SZT durchgeführt werden.

Brentuximab Vedotin gehört zu den Antikörper-Drug-Konjugaten. Die Spezifität dieser neuen Klasse von Medikamenten wird jeweils durch den monoklonalen Antikörper bestimmt. Die Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin beim ALCL war in einer Phase II Studie bei 58 Patienten im Rezidiv oder bei Refraktarität nach Standardchemotherapie nachgewiesen worden und führte im Jahr 2012 zur Zulassung sowie zur Aufnahme in die Therapiealgorithmen, siehe [Abbildung 1](#).

Jetzt wurde die Gabe von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) in der Erstlinientherapie gegenüber CHOP untersucht. Daten sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: Brentuximab Vedotin in der Erstlinientherapie des ALCL

Erstautor / Jahr	Patienten-population	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CRR ²	PFÜ ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ³)
Horwitz, 2019 [11], Dossier	sALCL - ALK+ - ALK-	CHOP ⁶	CHP ⁶ + Brentuximab Vedotin	316	53 vs 71 ⁷ p = 0,0004	54,2 vs 55,7 0,59 ⁸ p = 0,0031	72,6 vs 80,0 0,63 p = 0,0433

¹ N – Anzahl Patienten; ² CRR – Rate kompletter Remissionen; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ – progressionsfreies Überleben, Median in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit, in % nach 3 Jahren; ⁶ C- Cyclophosphamid, H - Doxorubicin, P - Prednison; ⁷ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁸ **Hazard Ratio für Neue Therapie**;

4. Dossier und Bewertung von Brentuximab Vedotin

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Entsprechend dem Status eines Arzneimittels für seltene Erkrankungen (Orphan-Drug-Status) wurde vom G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten ist CHOEP oder CHOP in Abhängigkeit von Performancestatus und Lebensalter.

4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung ist ECHELON-2, eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie bei 452 Patienten mit bislang unbehandelten, peripheren T-Zell-Lymphomen (PTCL). Daraus wurden entsprechend der EU-Zulassung die folgenden Patientengruppen für das Dossier ausgewertet:

- ALCL ALK+ mit IPI Score ≥ 2 98 Patienten (31%)
- ALCL ALK- 228 Patienten (69%)

Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [11].

Letzter Datenschnitt war der 25. September 2019.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Therapie bei ALCL-Patienten erfolgt in kurativer Intention. Die Gesamtüberlebenszeit bzw. die Überlebensrate nach einer ausreichend langen Nachbeobachtungszeit ist der entscheidende Endpunkt. Sie war nicht primärer Endpunkt der Zulassungsstudie.

CHP+BV führte gegenüber CHOP zu einer signifikanten Erhöhung der Überlebensrate nach 3 Jahren. Die Aufschlüsselung der Subgruppen zeigt einen signifikanten Unterschied in beiden Patientengruppen, allerdings mit einem deutlicheren Unterschied bei den ALK+ Lymphomen (HR 0,29).

Im CHP+BV-Arm wurden mit 37 vs 20 Patienten signifikant mehr autologe Stammzelltransplantationen in kompletter Remission durchgeführt ($p = 0,02$).

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFÜ). Es wurde durch CHP+BV gegenüber CHOP signifikant verlängert (HR 0,59). Der Median des progressionsfreien Überlebens war nicht signifikant verlängert, was aber durch die spezifische „Tektonik“ der Kurven zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts bedingt ist, und das Ergebnis nicht in Frage stellt.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Rate kompletter Remissionen wurde durch CHP+BV vs CHOP signifikant gesteigert.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Zur Erfassung der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurde der EORTC QLQ-C30-Fragebogen eingesetzt. Die Rücklaufquoten der Fragebögen waren hoch. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

In der Gesamtstudie ECHELON-2 lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 bei 66% im CHP+BV-Arm versus 65% im CHOP-Arm. Die Abbruchrate aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse lag bei 6 bzw. 7%. Auch die Todesfallrate aufgrund unerwünschter Ereignisse war mit 3 bzw. 4% nicht unterschiedlich.

Häufigste Nebenwirkungen in beiden Studienarmen waren Übelkeit/Erbrechen, periphere sensorische Neuropathie, Neutropenie, Alopezie, Fieber, Fatigue und Anämie.

Einzigste Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr $\geq 5\%$ der Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm und häufiger als im Kontrollarm auftrat, war Diarrhoe (6%).

5. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Signifikante Unterschiede zugunsten von CHP-BV werden bei der Gesamtmortalität und der nachhaltigen Rate kompletter Remissionen konstatiert. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Bewertung des Zusatznutzens.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Brentuximab Vedotin (BV) wird bereits seit 2012 in der Therapie des rezidierten/refraktären ALCL eingesetzt. Im Mai wurde BV für die Erstlinientherapie zugelassen. Für die EU Zulassung und für die frühe Nutzenbewertung wurden die Daten zu den ALCL-Patienten aus der globalen ECHELON-2-Studie ausgewertet. ECHELON-2 umfasst die gesamte Gruppe von Patienten mit CD30-positiven peripheren T-Zell-Lymphomen. Bei den ALCL-Patienten führt der Ersatz von Vincristin im CHOP-Schema durch BV zu einer Steigerung der Rate kompletter Remissionen, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Steigerung der Überlebensrate nach 3 Jahren. Diese Ergebnisse sind beeindruckend, müssen aber auf dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontextes kritisch diskutiert werden.

Therapiestandard – zweckmäßige Vergleichstherapie

In einer Metaanalyse prospektiv randomisierter Studien der deutschen Studiengruppe (DSHNHL) führte CHOEP beim ALK+ ALCL zu einer ereignisfreien Überlebensrate nach 3 Jahren von 75,8%, beim ALK-ALCL von 45,7% [7]. Der Unterschied gegenüber CHOP war signifikant bei Patienten <60 Jahre und normaler LDH ($p = 0,003$).

Die Daten aus der deutschen Studiengruppe führten zur Empfehlung von CHOEP als Standardtherapie bei Patienten mit sALCL. Wegen der deutlichen schlechteren Prognose bei Patienten mit ALK+ ALCL und Risikofaktoren (IPI >2) sowie bei Patienten mit ALK+ ALCL wird bei geeigneten Patienten die autologe Stammzelltransplantation als Konsolidierung empfohlen.

Endpunkte

Primärer Endpunkt von ECHELON-2 war das progressionsfreie Überleben (PFÜ). Die Verlängerung des PFÜ ist ein typischer Endpunkt in randomisierten Studien zu Therapien mit nicht-kurativer Intention. Das trifft auf die ALCL nicht zu. Bei Therapie mit kurativer Intention ist das krankheitsfreie oder das ereignisfreie Überleben ein besser geeigneter, primärer Endpunkt.

Mit CHP-BV steht jetzt eine weitere Therapieoption für Patienten mit bisher unbehandeltem, systemischem, anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) zur Verfügung. Die Nebenwirkungsrate dieser

Therapie ist vergleichbar der des CHOP-Regimes, häufiger tritt eine schwere Diarrhoe auf. Daten zum Vergleich mit CHOEP liegen bisher nicht vor.

7. Literatur

1. Hopfinger G et al.: Periphere T-Zell-Lymphome. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status September 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/periphere-t-zell-lymphome/@guideline/html/index.html>
2. Swerdlow S, Campo E, Harris N, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th Edition. IARC, 978-92-832-4494-3 ISBN 2017; Volume 2.
3. Schwab U, Stein H, Gerdes J et al.: Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Sternberg-Reed cells of Hodgkin's disease on a subset of normal lymphoid cells. Nature 299:65-67, 1982. PMID: 7110326
4. Pedersen MB, Hamilton-Dutoit SJ, Bendix K, et al. DUSP22 and TP63 rearrangements predict outcome of ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: a Danish cohort study. Blood 130:554-557, 2017. DOI:10.1182/blood-2016-12-755496
5. Savage KJ, Harris NL, Vose 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):5496-5504, 2008. DOI:10.1182/blood-2008-01-134270
6. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood 116:3418-3425, 2010. DOI:10.1182/blood-2010-02-270785
7. Sibon D, Fournier M, Briere J, 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 30:3939-3946, 2012. DOI:10.1200/JCO.2012.42.2345
8. Reimer P, Rüdiger T, Geissinger E, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. J Clin Oncol 27:106-113, 2009. DOI:10.1200/JCO.2008.17.4870
9. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. J Clin Oncol 30:3093-3099, 2012. DOI:10.1200/JCO.2011.40.2719
10. Schmitz N N, Altmann B, Ziepert M, Bouabdallah K, et al. Allogeneic or autologous transplantation as first-line therapy for younger patients with peripheral T-cell lymphoma: Results of the interim analysis of the AATT trial. J Clin Oncol, Suppl; abstr 8507, 2015.
11. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet 393:229-240, 2019. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32984-2

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Charité Universitätsmedizin Berlin, DGHO) in Kooperation mit PD Dr. Marco Herling (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln), Prof. Dr. Peter Reimer (Ev. Krankenhaus Essen-Werden, Klinik für Hämatologie, Internistische Onkologie und Stammzelltransplantation, Essen), Prof. Dr. Norbert Schmitz (Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik A, Münster), Prof. Dr. Gerald Wulf (Universitätsmedizin Göttingen, Universitäts-Krebszentrum G-CCC, Hämatologie & Onkologie, Göttingen), Dr. Thomas Weber (Universitätsklinikum Halle,

Klinik für Innere Medizin IV, Onkologie und Hämatologie, Halle) und Prof. Dr. Gerald Wulf (Universitätsmedizin Göttingen, Universitäts-Krebszentrum G-CCC, Hämatologie & Onkologie, Göttingen) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Maike de Wit
Mitglied im Vorstand

PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand