

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

21. März 2013

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V
und der Dossierbewertung im IQWiG Bericht Nr. 153**

Brentuximab Vedotin

veröffentlicht am 1. März 2013

Vorgangsnummer 2012-12-01-D-037

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
 2. 1. Hodgkin Lymphom
 2. 2. Anaplastisch großzelliges Lymphom
 2. 3. Antikörper-Drug-Konjugate
3. Stand des Wissens
 3. 1. Rezidivtherapie
 3. 2. Brentuximab Vedotin
 3. 2. 1. Grundlagen
 3. 2. 2. Nutzen für den Patienten – Hodgkin Lymphom
 3. 2. 3. Nutzen für den Patienten – anaplastisch großzelliges Lymphom
 3. 2. 4. Schaden für den Patienten
4. Dossier und Bewertung von Brentuximab Vedotin
 4. 1. Endpunkte
 4. 2. Ausmaß des Zusatznutzens
 4. 3. Häufigkeit der Erkrankung
5. Bewertung durch die DGHO
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die Frühe Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin (Adcetris®) wird im Rahmen seines Status als Medikament zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) durchgeführt. Der Bericht des G-BA zum Nutzen von Brentuximab Vedotin ist sehr formalisiert und Methoden-orientiert durchgeführt. Die wesentlichen Inhalte der Frühen Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin bei CD30 positiven Lymphomen und Kritikpunkte lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

- Brentuximab Vedotin stellt ein neues zielgerichtetes Medikament dar. Die in den beiden Phase II Zulassungsstudien bei intensiv vorbehandelten Patienten mit Hodgkin Lymphom (HL) und bei Patienten mit anaplastischem großzelligem Lymphom (ALCL) erzielten Ansprechraten weisen Brentuximab Vedotin als die bisher effektivste, publizierte Monotherapie bei diesen Erkrankungen aus.
- Brentuximab Vedotin führte bei 75-86% der Patienten zu einer Remission, bei 34-57% zu einer kompletten Remission. Der Wert einer Remission und die darauf folgende krankheits- bzw. progressionsfreie Überlebenszeit werden mit den vom G-BA eingesetzten Methoden nicht erfasst.
- Die Durchführung von Phase II Studien und der Vergleich mit historischen Kontrollen ist bei diesen seltenen Erkrankungen angemessen (Orphan Drug).
- Brentuximab Vedotin ist ein gut verträgliches Medikament. Die vor allem hämatologischen Nebenwirkungen sind gut überwachbar. Die Therapie wird ambulant durchgeführt.
- Eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin ermöglicht heute nicht wenigen Patienten, mit Aussicht auf Heilung autolog oder allogene transplantiert zu werden. Älteren und komorbiden Patienten erlaubt Brentuximab Vedotin ein Weiterleben über Monate bis Jahre bei guter Lebensqualität.
- Die Bewertung des IQWiG zur Zahl der zu behandelnden Patienten in Deutschland ist nachvollziehbar.

2. Einleitung

2.1. Hodgkin Lymphom

Das Hodgkin-Lymphom ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems. Die Inzidenz beträgt 2-3/100.000 pro Jahr. Der Altersgipfel liegt bei ca. 32 Jahren. Die Tumorzellen des klassischen Hodgkin-Lymphoms werden als Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen (H-RS) bezeichnet und tragen typischerweise die Antigene CD30 und CD15. Durch eine Stadien-adaptierte Therapie können heute über 80% aller Patienten langfristig geheilt werden. Damit ist das Hodgkin-Lymphom eine der am besten behandelbaren onkologischen Erkrankungen im Erwachsenenalter [1, 2, 3].

2.2. Anaplastisch Großzelliges Lymphom

Das anaplastisch großzellige Lymphom (ALCL) gehört zu den T-Zell Lymphomen. Es ist immunhistologisch charakterisiert durch die Expression von CD30 auf der Oberfläche der Tumorzellen. Anaplastisch großzellige Lymphome machen bis zu 3% aller Non-Hodgkin Lymphome bei Erwachsenen aus, bei Kindern sind es bis zu 10%. Die anaplastischen großzelligen Lymphome werden in Subgruppen mit oder ohne Veränderung des *ALK* Gens unterschieden. Das mittlere Erkrankungsalter der ALK-positiven Patienten liegt bei 30-35 Jahren, die Überlebensrate nach 3 Jahren bei 90%. ALK-negative Patienten haben ein

mittleres Erkrankungsalter von 50-55 Jahren, ihre Überlebensrate liegt bei 60% nach 3 Jahren. Die Prognose ist jedoch stark abhängig von weiteren Faktoren des International Prognostic Index (IPI) und der gewählten Therapie [4, 5].

2. 3. Antikörper-Drug-Konjugate

Brentuximab Vedotin gehört zu den Antikörper-Drug-Konjugaten. Die Spezifität dieser neuen Klasse von Medikamenten wird jeweils durch den monoklonalen Antikörper bestimmt. Monoklonale Antikörper binden an definierte Strukturen auf der Oberfläche von Tumorzellen und können an zytotoxische Substanzen gekoppelt werden. Derartige Konstrukte können ihre durch das Zielantigen definierten Zielzellen relativ spezifisch zerstören.

Das erste, in den USA zugelassene Antikörper-Konjugat war Denileukin Diftitox (Ontak®) für Patienten mit kutanem T Zell-Lymphom, gefolgt von Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg®) bei der Akuten Myeloischen Leukämie. Beide Konstrukte sind in Europa nicht zugelassen. Zugelassen in Europa ist das Radionuklid-Antikörperkonjugat Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin®) für Patienten mit follikulärem Lymphom. Weitere wirksame Antikörper-Konjugate sind u. a. RFB4-PE38 (BL22) bei der Haarzell-Leukämie und Trastuzumab Emtansin beim metastasierten Brustkrebs.

Brentuximab Vedotin bindet an einen Membranrezeptor. Die Struktur wurde erstmals 1982 in Deutschland mithilfe des Ki-1 Antikörpers identifiziert [6] und später im internationalen Cluster of Differentiation als CD30 klassifiziert. CD30 ist stark exprimiert auf aktivierten B und T Zellen, auf den Tumorzellen des klassischen Hodgkin Lymphoms und des ALK-positiven und ALK-negativen ALCL. Eine Reihe anderer aggressiver B- und T-Zell Lymphome exprimieren CD30 mit hoher Variabilität.

3. Stand des Wissens

3. 1. Rezidivtherapie

Beim Hodgkin Lymphom wird zwischen Patienten mit einem Frührezidiv (3-12 Monate nach Ende der Primärtherapie) und solchen mit einem Spätrezidiv (>12 Monate nach Ende der Primärtherapie) unterschieden [1]. Patienten mit einem Frührezidiv haben eine schlechtere Prognose als Patienten mit einem Spätrezidiv. Für Patienten mit einem rezidierten Hodgkin-Lymphom wird unterhalb des 65.-70. Lebensjahrs und ohne relevante Komorbidität eine Reinduktionstherapie mit Sammlung autologer Stammzellen empfohlen. Darin schließt sich eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation an. Für Patienten, die für eine Hochdosistherapie nicht geeignet sind, gibt es keine Standardtherapie.

Beim ALK-positiven und ALK-negativen anaplastisch großzelligen Lymphom ist im Rezidiv eine Standardtherapie nicht definiert. Eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation wird bei denjenigen Patienten empfohlen, die nicht primär konsolidierend autolog transplantiert wurden. Für Patienten mit Chemotherapie-refraktärer Erkrankung oder für Patienten, die für eine Hochdosistherapie nicht geeignet sind, gibt es keine Standardtherapie. Jungen Patienten ohne wesentliche Komorbidität wird zunehmend eine allogene Stammzelltransplantation angeboten.

3. 2. Brentuximab Vedotin

3. 2. 1. Grundlagen

Der Einsatz von CD30 Antikörpern bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom wird in Deutschland bereits seit über 20 Jahren grundlagenwissenschaftlich und klinisch erforscht [7]. Hierbei wurde sowohl die Wirkung nativer Antikörper als auch unterschiedlicher Konjugate getestet. Brentuximab Vedotin ist das in diesem Bereich bisher am weitesten entwickelte Medikament. Es besteht aus einem CD30 Antikörper und Vedotin (Monomethyl-Auristatin E), einem synthetisch hergestellten Zytostatikum.

3. 2. 2. Nutzen für den Patienten – Hodgkin Lymphom

Die Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin wurde bei zwei Patientengruppen getestet:

1. Nach autologer Stammzelltransplantation

In einer Phase II Studie wurden 102 Patienten im Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation eingeschlossen [8]. Das mediane Alter lag bei 31 Jahren. Bei 94% der Studienpatienten kam es zu einer Reduktion der Lymphomanifestationen. Bei 75% wurden die Kriterien einer mindestens partiellen Remission, bei 34% die Kriterien einer kompletten Remission erreicht. Das mittlere progressionsfreie Überleben der Gesamtpopulation lag zum Zeitpunkt des Berichtes bei 5,6 Monaten, das der Patienten mit einem Therapieansprechen bei 20,5 Monaten. 34% der Patienten hatten bei Therapiebeginn eine B Symptomatik, die sich bei 77% dieser Patienten zurückbildete.

2. Patienten ohne autologe Stammzelltransplantation

In einer ersten Fallserie wurde 59 Patienten ausgewertet, die im Rezidiv keine autologe Stammzelltransplantation erhalten hatten [9]. Diese Gruppe enthielt auch Patienten im ECOG Status 2 und 3, und mehr Patienten im Stadium IV als in der erstgenannten Gruppe. Das mediane Alter betrug 27 Jahre. Mindestens eine partielle Remission wurde durch Brentuximab Vedotin bei 46% der Patienten erreicht, eine komplette Remission bei 17%. Mittlerweile sind in Europa mehrere Fallserien aus dem „Named-Patient-Program“ mit Brentuximab Vedotin berichtet worden, die die Ergebnisse der Zulassungsstudien hinsichtlich Effektivität und Verträglichkeit bestätigen konnten [10, 11].

Ein aussagekräftiger Wert zur Beurteilung der Wirksamkeit einer neuen Substanz in der Hämatologie und Onkologie ist der intraindividuelle Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFÜ) im Vergleich zur Dauer des progressionsfreien Überlebens nach der jeweils vorherigen Behandlung. In der Regel werden diese Zeiten immer kürzer. Bei den Patienten mit Hodgkin Lymphom, die zwischen der Hochdosischemotherapie und der Behandlung mit Brentuximab Vedotin eine erneute Chemotherapie erhielten, sehen die entsprechenden Daten folgendermaßen aus:

<u>Vortherapie</u>	<u>PFÜ</u>	<u>HR</u>
letzte Chemotherapie	4,1 Monate	
Brentuximab Vedotin	7,8 Monate	0,41

Dieser Vergleich bestätigt die hohe Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin. Mit Kombinationschemotherapien können bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom ähnliche Ergebnisse nicht erreicht werden. Sie gehen außerdem mit wesentlich stärkeren Nebenwirkungen einher.

3. 2. 3. Nutzen für den Patienten – anaplastisch großzelliges Lymphom

Die Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin wurde in einer Phase II Studie bei 58 Patienten im Rezidiv oder bei Refraktarität nach Standardchemotherapie getestet. Das mediane Alter lag bei 52 Jahren. Bei 97% der Studienpatienten bildeten sich die Lymphomanifestationen zurück, bei 86% wurden die Kriterien einer mindestens partiellen Remission, bei 57% eine komplette Remission erreicht. Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit betrug 13,3 Monate. Bei 14 von 17 Patienten mit einer B Symptomatik bildeten sich diese klinischen Krankheitszeichen vollständig zurück.

Der intraindividuelle Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFÜ) im Vergleich zur Dauer des progressionsfreien Überlebens nach der vorherigen Behandlung ergibt folgende Ergebnisse:

<u>Vortherapie</u>	<u>PFÜ</u>	<u>HR</u>
letzte Chemotherapie	5,9 Monate	
Brentuximab Vedotin	14,3 Monate	0,48

Sowohl für Patienten mit M. Hodgkin als auch bei Patienten mit ALCL bieten die hohen Remissionsraten nach Behandlung mit Brentuximab Vedotin die Möglichkeit, vielen Betroffenen im Anschluß eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation anzubieten.

3. 2. 4. Schaden für den Patienten

Brentuximab Vedotin wurde intravenös alle 3 Wochen appliziert. Häufige Nebenwirkungen waren Neuropathie, Übelkeit und Fatigue. Schwere Nebenwirkungen im Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten in mindestens einer der beiden Phase II Studien auftraten, waren Neutropenie (21%), Thrombozytopenie (14%) und periphere sensorische Neuropathie (12%). Bei letzterer handelte es sich fast überwiegend um Grad 3 Toxizitäten. Es wurde keine Grad 4 Neurotoxizität berichtet.

4. Dossier und Bewertung von Brentuximab Vedotin

Bei beiden Lymphom-Entitäten wurden keine randomisierten Phase III Studien, sondern jeweils eine Phase II Studie mit definierten Eingangskriterien durchgeführt. Die publizierten Remissionsraten liegen bei beiden Patientengruppen höher als die jeder anderen bekannten Einzelsubstanz in der jeweiligen Therapiesituation. Die Durchführung von Phase II Studien und der Vergleich mit historischen Kontrollen ist bei diesen seltenen Erkrankungen angemessen (Orphan Drug). Sie sind die einzige Möglichkeit, in einem vertretbaren Zeitrahmen die Wirksamkeit einer neuen Substanz zu überprüfen und sie ggf. den Patienten als zugelassenes Medikament zugutekommen zu lassen.

4. 1. Endpunkte

Bei Patienten mit aggressiven Lymphomen ist die Remissionsrate ein geeigneter Endpunkt. Diese Patienten sind krank (symptomatisch), und waren auch in den oben aufgeführten Studien krank. In der Hodgkin Lymphom Studie nach autologer Stammzelltransplantation hatten 34% der Patienten eine B Symptomatik, 59% der Patienten waren im ECOG Status 1 (bei einem medianen Alter von 31 Jahren). 29% der Patienten mit anaplastisch großzelligem Lymphom hatten eine B Symptomatik, 68 % der Patienten hatten einen ECOG Status von 1 oder 2. Aufgrund der schnellen Krankheitsprogression, ausgehend von residueller Erkrankung, wird eine Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamt-Überlebenszeit nur nach Erreichen einer Remission beobachtet.

Der G-BA Bericht klassifiziert die Remissionsrate bei diesen Patienten als „Surrogatendpunkt unklarer Validität“. Das ist aus ärztlicher und aus Patientensicht in keiner Weise nachvollziehbar. Bei diesen Patienten werden komplette Remissionen erzielt, d. h. dieses Patienten werden krankheitsfrei. Im Erleben von Patient und Arzt ist das möglichst lange Bestehen dieser Remission ebenfalls ein hoher Wert, reflektiert durch die progressionsfreie Überlebenszeit. Auch dieser Wert wird methodisch im G-BA Wert nicht abgebildet.

4. 2. Ausmaß des Zusatznutzens

Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens.

4. 3. Häufigkeit der Erkrankung

Exakte Daten zu den Indikationen

- Hodgkin Lymphom, Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation
- Hodgkin Lymphom, Rezidiv / Refraktarität und für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet
- systemisches anaplastisch großzelliges Lymphom, Rezidiv / Refraktarität nach Standardchemotherapie

liegen für Deutschland nicht vor. Die Berechnungen des IQWiG einschl. der Anmerkungen zu den Schätzungen des pharmazeutischen Unternehmers sind nachvollziehbar.

5. Bewertung durch die DGHO

Brentuximab Vedotin stellt ein neues, zielgerichtetes Medikament dar, das bereits in der Phase I Studie erhebliche Wirksamkeit bei intensiv vorbehandelten CD30-positiven Hodgkin Lymphom (HL) Patienten gezeigt hat [12]. Die in den beiden Phase II Zulassungsstudien bei ebenfalls intensiv vorbehandelten HL und ALCL Patienten berichteten hervorragenden Ansprechraten weist Brentuximab Vedotin bei diesen Erkrankungen als die bisher effektivste berichtete Monotherapie aus. Vor allem muss die ausgezeichnete Verträglichkeit von Brentuximab gesehen werden, die bei intensiv vorbehandelten Patienten nur zu sehr wenigen schweren Toxizitäten führte. Die ambulant durchführbare Therapie ist für die Patienten ein weiteres Element der Lebensqualität. Nur eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin ermöglicht nicht wenigen Patienten, mit Aussicht auf Erfolg autolog oder allogene transplantiert zu werden. Neben einer in kurativer Absicht durchzuführenden Transplantation erlaubt das Medikament älteren und komorbiden Patienten ein Weiterleben über Monate bis Jahre bei guter Lebensqualität. Damit stellt Brentuximab Vedotin aus Sicht der DGHO ein innovatives neues Medikament dar, das in der zugelassenen Indikation eine erhebliche Erweiterung unseres therapeutischen Arsenal darstellt.

6. Literatur

1. Fuchs M, Greil R, Lohri A, Engert A: Hodgkin Lymphom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Juni 2012. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/hodgkin-lymphome>
2. Engert A, Plütschow A, Eich HT et al.: Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 363:640-652, 2010. DOI: 10.1056/NEJMoa1000067
3. Engert A, Haverkamp H, Kobe C et al.: Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a

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

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Ulrich Dührsen (Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Abteilung für Hämatologie, Essen), Prof. Dr. Andreas Engert (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln), Prof. Dr. Ralf Naumann (Stiftungsklinikum Mittelrhein, Klinik für Innere Medizin, Koblenz), Prof. Dr. Norbert Schmitz (Asklepios St. Georg, Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation, Hamburg), und Prof. Dr. Gerald Wulf (Universitätsmedizin Göttingen, Universitäts-Krebszentrum G-CCC, Hämatologie & Onkologie, Göttingen) erstellt.



Prof Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender



PD Dr. med. Diana Lüftner
Vorsitzende