

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

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

7. Mai 2018

Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V eines Arzneimittels für seltene Leiden (Orphan Drug)

Brentuximab Vedotin (CD30+ kutanes T-Zell-Lymphom (CTCL))

veröffentlicht am 16. April 2018
Vorgangsnummer 2018-01-15-D-340
IQWiG Bericht Nr. 614

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. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Das Verfahren zu Brentuximab Vedotin (Adcetris®) im Rahmen einer frühen Nutzenbewertung ist das erste in der Indikation „Kutane Lymphome“ und die dritte Indikation für dieses Anti-CD30-Antikörperkonjugat - nach dem Hodgkin Lymphom und dem Non-Hodgkin-Lymphom. Brentuximab Vedotin ist zugelassen für die systemische Behandlung von Patienten mit CD30+ kutanen T-Zell-Lymphomen (CTCL) nach mindestens einer Vortherapie. Brentuximab Vedotin hat einen Orphan-Drug-Status, eine Vergleichstherapie wurde vom G-BA nicht festgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer beantragt einen erheblichen Zusatznutzen. Der G-BA Bericht enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens. Er listet in seiner Zusammenstellung positive Effekte bei der Morbidität, keine positiven oder negativen Effekte bei Mortalität und gesundheitsbezogener Lebensqualität auf. Den Endpunkt Sicherheit hält er für nicht abschließend bewertbar. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA	
Subpopulationen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	-	erheblich	-	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Basis der frühen Nutzenbewertung ist ALCANZA, eine internationale, randomisierte Studie bei Patienten mit diesen CD30+ kutanen T-Zell-Lymphomen
 - Mycosis fungoides (MF)
 - anaplastisch großzelliges Lymphom (ALCL)

Die Zulassung umfasst alle CD30+ kutanen T-Zell-Lymphome.

- Der Kontrollarm der Zulassungsstudie enthielt eine Behandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes. Eingesetzt wurden fast ausschließlich Bexaroten und Methotrexat, das entspricht den deutschen Leitlinien-Empfehlungen.
- Brentuximab Vedotin führt zu einer Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und zur Linderung von Krankheitssymptomen, nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.
- Das Nebenwirkungsspektrum von Brentuximab Vedotin entspricht den Erfahrungen in anderen Indikationen. Häufigste Nebenwirkung ist eine periphere sensorische Neuropathie. Sie führte bei 14% der Patienten zum Therapieabbruch.

Mit Brentuximab Vedotin steht jetzt ein weiteres, hochwirksames Arzneimittel für Patienten mit kutanen T-Zell-Lymphomen zur Verfügung. Das ist auch deshalb relevant, weil andere wirksame Arzneimittel in dieser Indikation z. B. aus der Gruppe der Histon-Deacetylase-Hemmer, der Antimetaboliten oder monoklonalen Antikörper in Europa nicht zugelassen sind.

2. Einleitung

Kutane Lymphome sind eine heterogene Gruppe lymphoproliferativer Erkrankungen der Haut. Die Inzidenz wird auf ca. 1 Neuerkrankung / 100.000 Einwohner und Jahr geschätzt. Kutane Lymphome (cutaneous lymphomas: CL) gehören zur Gruppe der extranodalen Non-Hodgkin-Lymphome. Per definitionem manifestieren sich primäre kutane Lymphome zunächst ausschließlich in der Haut, im Unterschied zu den sekundären kutanen Lymphomen, die sich primär nodal oder leukämisch manifestieren [1].

Primäre kutane Lymphome haben ein weites klinisches und pathohistologisches Spektrum. 73% gehören zu den kutanen T-Zell-Lymphomen (cutaneous T-cell lymphomas: CTCL), 22% zu den kutanen B-Zell-Lymphomen (cutaneous B-cell lymphomas: CBCL), der Rest zu weiteren, seltenen Formen.

Die pathohistologische Einteilung erfolgt nach der WHO-EORTC Klassifikation. Sie unterteilt bei den primär kutanen CD30+ lymphoproliferativen Erkrankungen in

- Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom (ALCL)
- Lymphomatoide Papulose (LyP)

Darüber hinaus kann CD30 auf Zellen der Mycosis fungoides exprimiert werden.

Die klinische Symptomatik ist oft von intensivem Hautjucken (Pruritus), Infektionen und bei fortgeschrittener Erkrankung auch von Allgemeinsymptomen geprägt.

3. Stand des Wissens

Die Therapie der kutanen T-Zell-Lymphome orientiert sich an der exakten Diagnose, dem Stadium, der Prognose und der klinischen Symptomatik. Die S2k Leitlinie „Kutane Lymphome“ von 2016 empfiehlt folgende Behandlungen, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Empfehlungen zur Therapie CD30+ kutaner T-Zell-Lymphome [1]

Ausdehnung	Therapie der ersten Wahl	Therapie der zweiten Wahl
Solitäre oder lokalisierte Läsionen	Exzision und/oder Radiotherapie (PCALCL) [53, 54] Beobachtung (LyP)	
Multifokale Läsionen rezidivierend evtl. mit spontaner Remission	Beobachtung (LyP) Low-dose Methotrexat PUVA	IFN- α Bexaroten Gemcitabin Brentuximab Vedotin

In frühen Stadien stehen lokale Therapiemaßnahmen im Vordergrund. In fortgeschrittenen Stadien bieten sich systemische Therapien an, z. B. Bexaroten, niedrig dosiertes Methotrexat oder Interferon alpha. Bexaroten ist auch von der EMA zugelassen. Andere wirksame Substanzen wie Vorinostat oder Romidepsin aus der Gruppe der Histon-Deacetylase-Hemmer, der Antimetabolit Pralatrexat oder das Antikörperkonjugat Denileukin Diftitox sind von der FDA, nicht aber von der EMA zugelassen. Der Anti-CD52-Antikörper Alemtuzumab wurde in Deutschland für die Behandlung onkologischer Patienten vom Markt genommen.

Brentuximab Vedotin gehört zu den Antikörper-Drug-Konjugaten. Die Spezifität dieser neuen Klasse von Medikamenten wird jeweils durch den monoklonalen Antikörper bestimmt. Brentuximab Vedotin bindet an einen Membranrezeptor. Die Struktur wurde erstmals 1982 in Deutschland mithilfe des Ki-1 Antikörpers identifiziert [2] 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.

Daten zur Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin bei CD30+ kutanen T-Zell-Lymphomen sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Brentuximab Vedotin bei CD30+ kutanen T-Zell-Lymphomen

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Duvic, 2015 [3]	kutane T-Zell-Lymphome	-	Brentuximab Vedotin	48	73 ⁶		
Kim, 2015 [4]	Mycosis fungoides / Sezary Syndrom	-	Brentuximab Vedotin	30	70 ⁶		
Prince, 2017 [5]	Mycosis fungoides oder kutanes ALCL	Wahl des Arztes	Brentuximab Vedotin	131	12,5 vs 56,3 ⁶ p < 0,0001	3,5 vs 16,7 ⁶ 0,27 ⁷ p < 0,0001	n.e. vs n.e. ⁸ 0,89 n.s. ⁹

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; ⁷ **Hazard Ratio in grüner Farbe** - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht; ⁹ n. s. - nicht signifikant;

4. Dossier und Bewertung von Brentuximab Vedotin

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat aufgrund des Orphan-Drug-Status keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Geeignet ist eine Behandlung nach Wahl des behandelnden Arztes. Das entspricht dem Kontrollarm der Zulassungsstudie.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist ALCANZA, eine internationale, randomisierte Phase-III-Studie. Die Patienten wurde in 2 Gruppen kategorisiert:

- Mycosis fungoides
- ALCL

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [5]. Ebenfalls liegen die Daten von zwei vorhergehenden Phase-II-Studien vor, beiden wurden ebenfalls in Peer-Review-Journals publiziert [3, 4].

Im Kontroll-Arm erhielten 57% der Patienten Bexaroten, 38% der Patienten erhielten Methotrexat.

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt. Allerdings hatte ein Teil der Studienpatienten Vortherapien erhalten, die in Deutschland nicht zugelassen sind.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein wichtiger Parameter bei Patienten mit malignen T-Zell-Lymphomen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts fand sich kein Unterschied zwischen den beiden Studienarmen, allerdings war in beiden Armen weniger als ein Viertel der Patienten verstorben.

Daten zur Postprogressionstherapie fehlen im Dossier.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben war unter Brentuximab Vedotin sehr deutlich gegenüber dem Kontroll-Arm verlängert mit einem Hazard Ratio von 0,27 und einem klinisch relevant unterschiedlichen Median von 13,2 Monaten.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die objektive Rate von Remissionen über mindestens 4 Monate war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Remissionsrate lag mit **56,3** unter Brentuximab Vedotin gegenüber **12,5%** im Kontrollarm um mehr als das Vierfache höher. Die Gesamtremissionsrate betrug **67 vs 20%**.

Die Remissionsrate bei Patienten mit ALCL war mit 75% höher als bei Patienten mit Mycosis fungoides mit 50%.

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

Zur Beurteilung der Hautsymptome wurde der validierte Skindex-29-Fragebogen verwandt. Der Index setzt sich aus 7 Parametern (Kriterien) zusammen. Die Rücklaufquoten waren hoch. Die Rate von Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung der Hautsymptome lag bei **62,5%** unter Brentuximab Vedotin signifikant höher als mit **39,1%** im Kontroll-Arm.

Bei Erhebung von Lebensqualität mittels der generischen Fragebögen FACT-G und EQ-5D-VAS zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag bei 29% in beiden Studienarmen. Häufigste Nebenwirkungen unter Brentuximab Vedotin war eine sensorische periphere Neuropathie, bei 5% der Patienten im Grad 3. 14% der Patienten brachen deshalb die Therapie mit Brentuximab Vedotin ab.

4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist ausführlich. Für die Nutzenbewertung werden von den zahlreichen, differenzierten und krankheitsbezogenen Endpunkten der Zulassungsstudie nur die Gesamtüberlebenszeit, die Hautsymptome (Skindex-29), die generische Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und die Nebenwirkungen berücksichtigt.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Kutane T-Zell-Lymphome sind für die Patienten subjektiv sehr belastende Erkrankungen aufgrund der klinischen Symptomatik mit intensivem Pruritus und der Stigmatisierung aufgrund der sichtbaren Hautveränderungen.

Die Patientengruppe der CD30+ kutanen T-Zell-Lymphome ist heterogen und umfasst biologisch unterschiedliche Entitäten. Für die Zulassungsstudie wurden jetzt die beiden Entitäten der Mycosis fungoides und des anaplastisch großzelligen Lymphoms ausgesucht. Die Selektion erfolgt auf der Basis von zwei publizierten Phase-II-Studien. Das entspricht allerdings nicht dem ganzen Spektrum der CD30+ kutanen T-Zell-Lymphome. Entitäten wie die lymphomatoide Papulose wurden außen vorgelassen.

Die Therapie in fortgeschrittenen Stadien kutaner T-Zell-Lymphome ab der Zweitlinientherapie ist individualisiert. Die S2k-Leitlinie hat verschiedene Optionen aufgeführt, auch entsprechend dem Zulassungsstatus in Deutschland. Die kutanen T-Zell-Lymphome sind eine der wenigen malignen Erkrankungen, für die es seitens der FDA deutlich mehr zugelassene Arzneimittel als in Europa gibt.

Brentuximab Vedotin ist bei Patienten mit Mycosis fungoides und bei ALCL-Patienten deutlich wirksamer als die Vergleichstherapie mit Bexaroten oder Methotrexat. Das zeigt sich in der Rate stabiler Remissionen und im progressionsfreien Überleben. Die zahlenmäßig kleinere Gruppe der Patienten mit ALCL scheint etwas besser anzusprechen als die Gruppe der Patienten mit Mycosis fungoides. Belastbare Daten zur Überlebenszeit liegen angesichts der insgesamt (erfreulicherweise) relativ langen Überlebenszeit der Patienten noch nicht vor.

Das Nebenwirkungsspektrum von Brentuximab Vedotin entspricht den bisherigen Erfahrungen in anderen Indikationen. Weit im Vordergrund steht die sensorische Neuropathie, 14% der Patienten brachen deshalb die Therapie ab. Darunter waren auch Patienten mit einer Neuropathie im CTCAE Grad <3.

6. Literatur

1. AWMF S2k Leitlinie Kutane Lymphome, Update 2016. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-027I_S2k_Kutane_Lymphome_2017-10.pdf#page=15&zoom=auto,-12,745
2. 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
3. Kim YH, Sundram U, Salva KA et al.: Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project. J Clin Oncol 33:3750-3758, 2015. DOI: [10.1200/JCO.2014.60.3969](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.60.3969)
4. Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P et al.: Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. J Clin Oncol 33:3759-3765, 2015. DOI: [10.1200/JCO.2014.60.3787](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.60.3787)
5. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM et al.: Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multi-centre trial. Lancet 390:555-566, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)31266-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31266-7)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. C. Hallermann (Fachklinik Hornheide, Münster) und Prof. Dr. Dr. M. von Bergwelt (Klinikum der Universität München, Med. Klinik und Poliklinik III Großhadern, München) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand