

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

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

22. November 2016

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

Brentuximab Vedotin

veröffentlicht am 1. November 2016

Vorgangsnummer 2016-08-01-D-253

IQWiG Bericht Nr. 455

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. Literatur

1. Zusammenfassung

In diesem zweiten Verfahren einer frühen Nutzenbewertung zu Brentuximab Vedotin (Adcetris®) wird das Anti-CD30-Antikörperkonjugat in der frühen Konsolidierung bei Patienten mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom (HL) nach autologer Stammzelltransplantation (ASZT) bewertet. Brentuximab Vedotin hat den Status eines Medikamentes zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug). Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens. In der

Geschäftsführender Vorsitzender **Vorsitzender** **Mitglied im Vorstand** **Mitglied im Vorstand**
Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer Prof. Dr. med. Michael Hallek Prof. Dr. med. Diana Lüftner Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397
Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754
IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF
info@dgho.de • www.dgho.de

Zusammenfassung des G-BA Berichtes wird kein Unterschied bei den ausgewerteten Parametern der Mortalität und der Morbidität gesehen. Ein Nachteil für Brentuximab Vedotin zeigt sich bei der Rate unerwünschter Nebenwirkungen. Unsere Anmerkungen sind:

- Für die Beurteilung des Zusatznutzens liegen Daten einer multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie zum Vergleich von Brentuximab Vedotin gegenüber Placebo vor. Einschlusskriterium war das Vorliegen eines von drei Risikofaktoren.
- Brentuximab Vedotin führt gegenüber Placebo zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,57; Median 18,8 Monate) in einem klinisch relevanten Bereich von >1 Jahr. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist aufgrund einer Switching- (Crossover-) Rate von 85% der Patienten im Placebo-Arm nicht beurteilbar.
- Häufigste Nebenwirkung ist eine periphere Neuropathie. Sie führte bei 23% der Patienten zum Therapieabbruch.

Brentuximab Vedotin ist ein wirksames Arzneimittel bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Hodgkin Lymphom. Die Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin wird erschwert durch die Verwendung von international nicht einheitlich anerkannten Risikofaktoren als Einschlusskriterien, eines Dossiers auf der Basis einer Post-Hoc-Analyse von ≥ 2 statt einem Risikofaktoren, und durch die hohe Switching-Rate. Die Daten zur Überlebenszeit suggerieren, dass Brentuximab Vedotin mit gleicher Langzeitwirkung in der frühen Konsolidierung oder im manifesten Rezidiv eingesetzt werden kann.

2. Einleitung

Das Hodgkin-Lymphom ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems [1]. Betroffen sind vor allem Jugendliche und junge Erwachsene, ein Hodgkin-Lymphom kann aber auch im höheren Lebensalter auftreten. Die Inzidenz beträgt 2-3/100.000 pro Jahr. Der Altersgipfel liegt bei 32 Jahren. Die häufigsten Primärlokalisationen sind zervikal (60-80%), mediastinal und inguinal. Die Ausbreitung des Hodgkin-Lymphoms erfolgt sowohl lymphogen als auch hämatogen oder per continuitatem in extralymphatische Organe.

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 [2].

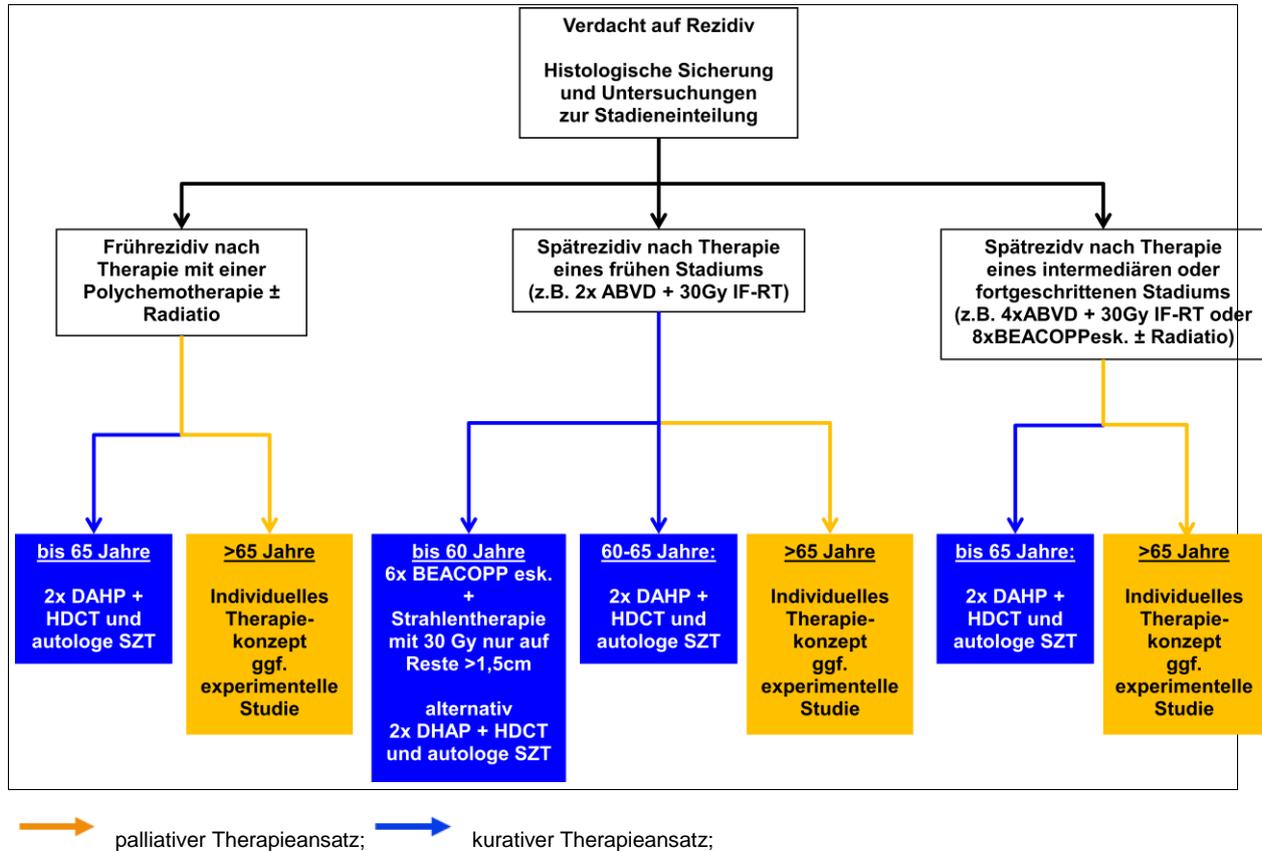
Unter der Federführung der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSG) wurde 2012 auch eine S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten erstellt [2].

3. Stand des Wissens

Auf der Grundlage der initialen Stadieneinteilung hat die Deutsche Hodgkin Studiengruppe (GHSG) eine Stratifizierung für die risikoadaptierte Therapie entwickelt: Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko werden mit kurzen Chemotherapieprotokollen in Kombination mit Bestrahlung, Patienten mit hohem Rezidivrisiko mit intensiver Chemotherapie behandelt. Durch die 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.

Es 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. Patienten mit einem Frührezidiv haben eine schlechtere Prognose als Patienten mit einem Spätrezidiv. Ein Algorithmus für die Therapie außerhalb von Studien bei Patienten im ersten Rezidiv ist in Abbildung 1 dargestellt [1].

Abbildung 1: Algorithmus für die Therapie von Patienten mit Hodgkin Lymphom im ersten Rezidiv [1]



Für die meisten Patienten im ersten Rezidiv stellt eine Reinduktionstherapie gefolgt von einer Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation die Therapie der Wahl dar. Diese ist der alleinigen konventionellen Chemotherapie hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens überlegen. Zur Reinduktion und Stammzellmobilisierung können Chemotherapieregime wie DHAP oder IGEV zum Einsatz kommen. Andere Chemotherapieregime sind hinsichtlich ihrer Effektivität schlechter untersucht.

Die Endauswertung der HD-R2 Studie der GHSG belegte, dass 2 Zyklen DHAP gefolgt von HDCT/APBSCT den Standard darstellen. Eine weitere Therapieintensivierung vor der HDCT führte nicht zu einer Verbesserung der Ergebnisse. Dies gilt für Patienten mit einer CR, PR oder auch einer SD nach erfolgter Reinduktion.

Für Patienten mit einem Rezidiv nach einer APBSCT ist kein Standard definiert. Die Auswahl der Therapie sollte den Gesamtzustand des Patienten sowie die bisherigen Therapien und vorliegende Begleiterkrankungen berücksichtigen.

Im Jahr 2012 wurde das Anti-CD30-Antikörper-Drug-Konjugat Brentuximab Vedotin für die Rezidivtherapie nach autologer Stammzelltransplantation von der EMA zugelassen. In der zulassungsrelevanten Phase II-Studie sprachen über 90% der zum großen Teil intensiv vorbehandelten Patienten auf die Therapie an, bei über 30% konnte eine CR erreicht werden [3]. Eine langanhaltende Remission konnte jedoch nur bei einem kleinen Teil der Patienten erreicht werden.

Alternativ kann Brentuximab Vedotin bereits als frühe Konsolidierung bei Patienten nach autologer Stammzelltransplantation eingesetzt werden. Daten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Brentuximab Vedotin bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Hodgkin Lymphom nach autologer Stammzelltransplantation

Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)
Moscowitz, 2015 [4]	AETHERA	Placebo	Brentuximab Vedotin	329		24,1 vs 42,9 0,57 p = 0,0013	n. e. vs n. e. ⁸ n. s.

¹ N – Anzahl Patienten; ² RR – Remissionsrate; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ Überlebensrate nach 24 Monaten; ⁹ n. e. – Median nicht erreicht; ⁹ n. s. – nicht signifikant;

Die allogene Stammzelltransplantation ist kein Standard für HL Patienten mit einem Rezidiv nach ASZT. Sie kann jedoch bei jungen Chemotherapie-sensiblen Patienten in gutem Allgemeinzustand in Erwägung gezogen werden und sollte vorzugsweise im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt werden. Wichtige Voraussetzung ist eine sehr gute (idealerweise komplette) Remission vor Beginn der Konditionierung. Durch die Einführung der Stammzelltransplantation mit reduzierter Konditionierung (RIC-*allo*) konnte die transplantationsassoziierte Mortalität deutlich gesenkt werden, jedoch sind die weiterhin hohen Rezidivraten unbefriedigend.

Eine neue Substanzklasse, die aktuell beim Hodgkin Lymphom geprüft wird sind Antikörper gegen PD-1/PD-L1, die bereits in anderen Indikationen zugelassen sind. Erst Daten zeigen eine gute Wirksamkeit beim Hodgkin Lymphom. Ob durch die Ergebnisse der Phase II Studien bereits eine Zulassung erfolgt, ist derzeit aber noch unklar.

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. Da eine Konsolidierung nach autologer Stammzelltransplantation nicht zur Standardtherapie gehört, ist Placebo eine angemessene Vergleichstherapie.

4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung ist AETHERA, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte offene, multizentrische Phase-III-Studie bei 329 Patienten mit ungünstigen Risikofaktoren nach autologer Stammzelltransplantation in Rezidiv oder Refraktarität eines Hodgkin Lymphoms. Als ungünstige Risikofaktoren wurden definiert:

- primär refraktäres Hodgkin Lymphom
- Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach Erreichen einer Remission
- extranodale Manifestation zum Zeitpunkt der autologen Stammzelltransplantation.

Auch deutsche Zentren nahmen an der Studie teil. Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [4].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation, insbesondere auch unter Berücksichtigung des medianen Alters der Studienpatienten von 32 Jahren. Die Gesamtüberlebenszeit war nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie.

In beiden Studienarmen war die mediane Gesamtüberlebenszeit zum Zeitpunkt der Auswertung nicht erreicht. Die Zahl der Ereignisse war in beiden Armen gleich, ein Unterschied ist nicht erkennbar.

Switching (Crossover, Roll-over)) war im Studiendesign vorgesehen. Die Angaben zum Switching sind in der Primärpublikation [4] und im Dossier nicht identisch. Nach den Angaben des Dossiers erhielten 63 Patienten (74% der progredienten Patienten) im Kontrollarm Brentuximab Vedotin als Postprogressionstherapie. In der früher erschienenen Publikation erhielten 72 von 85 Patienten (85%) im Placebo-Arm Brentuximab Vedotin außerhalb der Studie [4].

Bei 25 Patienten wurde im weiteren Krankheitsverlauf eine allogene Stammzelltransplantation durchgeführt: 8 im Verum- und 17 im Kontrollarm.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Das mediane, progressionsfreie Überleben war mit 42,9 Monaten im Brentuximab Vedotin-Arm versus 24,1 Monaten im Placebo-Arm statistisch signifikant (HR 0,57; p=0,0013) und klinisch relevant verlängert.

Abweichend von der Erstpublikation [4] wird im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers eine Auswertung für Patienten ≥ 2 Risikofaktoren vorgenommen. Dabei zeigt sich ein deutlicherer Unterschied im progressionsfreien Überleben mit 42,9 Monaten im Brentuximab Vedotin-Arm versus 12,3 Monaten im Placebo-Arm (HR 0,49; p=0,0001). In dieser Art der Auswertung wird die Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie ebenfalls signifikant mit einem Hazard Ratio von 0,72 verlängert (p=0,024).

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Das Dossier enthält keine Daten zu Raten und Qualität von Remissionen.

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

Zur Erfassung der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurde der EQ-rD-3L-Fragebogen eingesetzt. Die Rücklaufquoten der Fragebögen lagen zwischen 51 und 86%. Im Dossier des pharmazeutischen Herstellers wird eine Auswertung für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren durchgeführt. Dabei zeigt sich in der Auswertung des Time-Trade-Off (TTO-Index) eine leichte Verschlechterung im Brentuximab Vedotin- gegenüber dem Placebo-Arm [6].

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm auftraten, waren Neutropenie (29%), periphere sensorische (10%) und periphere motorische Neuropathie (6%). Periphere sensorische Neuropathie war insgesamt die häufigste Nebenwirkung (56%) und führte bei 23% der Patienten zum Therapieabbruch.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Bei Patienten mit Rezidiv/Refraktarität eines Hodgkin-Lymphoms führt Brentuximab Vedotin nach autologer Stammzelltransplantation zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Das Gesamtüberleben wird nicht verlängert, ist aber aufgrund der hohen Rate von Patienten im Placebo-Arm, die Brentuximab Vedotin außerhalb des Studienprotokolls erhielten, nicht zuverlässig beurteilbar. Die Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin ist überzeugend belegt, das konkrete Ausmaß des Zusatznutzens ist aus den folgenden Gründen schwer zu beurteilen:

- Definition der Risikofaktoren: es gibt keine international akzeptierte Klassifikation von Hoch-Risikopatienten. Ein medianes progressionsfreies Überleben von 24 Monaten im Placebo-Arm bestätigt, dass die in AETHERA gewählten Risikofaktoren nicht die Hochrisikopatienten identifizieren. Modernere Verfahren zur Unterscheidung von Residualgewebe und aktivem Hodgkin-Lymphom wie die Positronenemissionstomographie (PET) wurden in AETHERA nicht eingesetzt [6].
- Methodik: das Dossier basiert auf der Analyse von Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren. Diese Analyse ist besser geeignet, die Hochrisikopatienten zu identifizieren. Das mediane progressionsfreie Überleben liegt im Placebo-Arm nur bei 12 Monaten. Allerdings handelt es sich hierbei um eine Post-Hoc-Analyse, deren methodische Wertigkeit als geringer einzuschätzen ist.
- Inkonsistenzen: die Zahlen zum Switching sind in der Primärpublikation und im Dossier nicht identisch.

Die Therapie von Patienten mit Hodgkin Lymphom ist eine der Erfolgsgeschichten der modernen Onkologie. Dennoch besteht bei Patienten im Rezidiv ein ungedeckter medizinischer Bedarf. Brentuximab Vedotin ist ein wirksames Arzneimittel in dieser Situation. Unklar ist, ob die Gabe als Konsolidierung oder im manifesten Rezidiv vorzuziehen ist. Die identischen Gesamtüberlebenskurven suggerieren Äquieffektivität in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit in den beiden Indikationen. Angesichts der häufigen und belastenden Nebenwirkung der peripheren Neuropathie kann bei der Mehrzahl der Patienten ein Einsatz von Brentuximab Vedotin im manifesten Rezidiv vorzuziehen sein.

6. Literatur

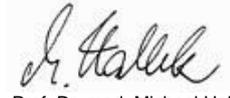
1. Fuchs M, Greil R, Lohri A, Engert A: Hodgkin Lymphom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status 2016. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/hodgkin-lymphome>
2. Hodgkin Lymphom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge von erwachsenen Patienten. S3 Leitlinie, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-029OL.html>
3. 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)
4. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T et al.: Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 385:1853-1852, 2015. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)60165-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60165-9)
5. Ramsey SD, Nademanee A, Masszi et al.: Quality of life results from a phase 3 study of brentuximab vedotin consolidation following autologous haematopoietic stem cell transplant for persons with Hodgkin lymphoma. Br J Haematol epub Sep 21, 2016. DOI: [10.1111/bjh.14316](https://doi.org/10.1111/bjh.14316)
6. Engert A: Hodgkin's lymphoma: who needs consolidation treatment? Lancet 385:1810-1812, 2015. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)60583-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60583-9)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Peter Borchmann (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln) und Prof. Dr. Prof. Dr. Ulrich Dührsen (Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Abteilung für Hämatologie, Essen) erstellt.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weitzinger
Mitglied im Vorstand