

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
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

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

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

8. Juli 2019

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

Brentuximab Vedotin

veröffentlicht am 17. Juni 2019

Vorgangsnummer 2019-03-15-D-449

IQWiG Bericht Nr. 778

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

Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek

Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Diana Lüftner

Mitglied im Vorstand

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

1. Zusammenfassung

In diesem vierten Verfahren einer frühen Nutzenbewertung zu Brentuximab Vedotin (Adcetris®) wird dieses Anti-CD30-Antikörperkonjugat in der Erstlinientherapie von Patienten mit bisher unbehandeltem CD30+ Hodgkin Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD) bewertet. Der pharmazeutische Unternehmer beschränkt die Anwendung auf primär bislang unbehandelte ältere Patienten (≥60 Jahre) sowie jüngere Patienten, die für eine intensive Chemotherapie mit dem Schema BEACOPP_{eskaliert} ungeeignet sind. 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
Erstlinie, Stadium IV ältere Patienten (≥60 Jahre) sowie jüngere Patienten, die für eine intensive Chemotherapie mit dem Schema BEACOPP _{eskaliert} ungeeignet sind	-	gering	-	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Für die Beurteilung des Zusatznutzens liegen Daten der multizentrischen, randomisierten, offenen Studie ECHELON-1 zum Vergleich von Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin (AVD) + Brentuximab Vedotin gegenüber Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin + Bleomycin (ABVD) Placebo vor. Eingeschlossen wurden Patienten im Stadium III und IV, die EU Zulassung ist beschränkt auf Patienten im Stadium IV.
- Der Kontrollarm ABVD entspricht nicht dem deutschen Standard. Das in Deutschland empfohlene BEACOPP_{eskaliert} führt gegenüber ABVD zu einer höheren Rate krankheitsfreien Überlebens.
- Der pharmazeutische Unternehmer beschränkt die Forderung nach der Feststellung eines Zusatznutzens auf die Subpopulation der Patienten, die aufgrund des Alters (≥60 Jahre) oder des reduzierten Allgemeinzustands nicht für BEACOPP_{eskaliert} geeignet sind. Allerdings zeigt die Analyse dieser Subpopulation älterer Patienten im Stadium IV keine signifikante Überlegenheit von AVD-Brentuximab Vedotin gegenüber ABVD.

Die Therapie von Patienten mit Hodgkin Lymphom ist eine der Erfolgsgeschichten der modernen Onkologie. Die hier vorgelegten Daten zeigen keine Verbesserung der Therapieergebnisse gegenüber dem bisherigen Standard.

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.

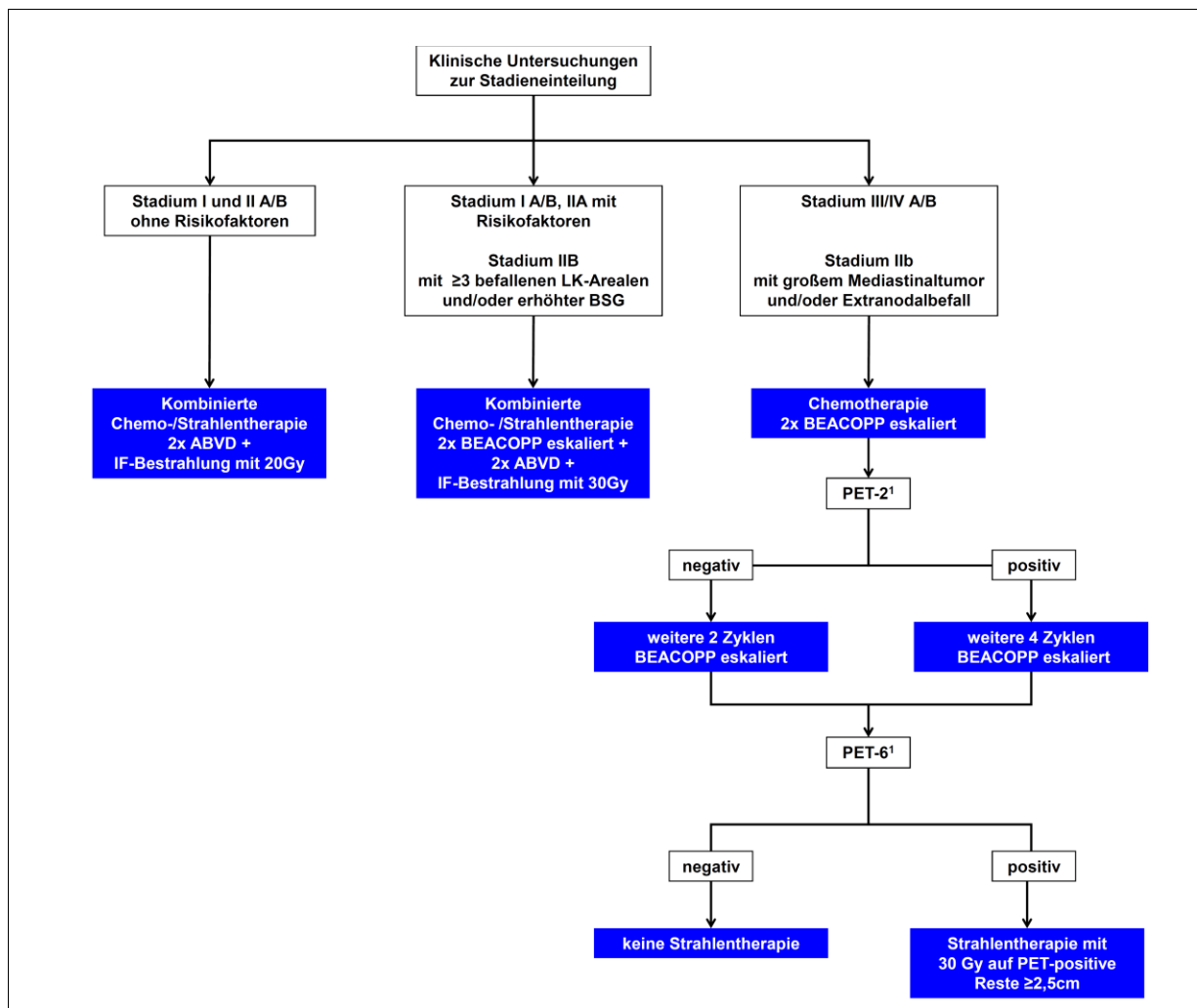
Durch eine Stadien-adaptierte Therapie können heute über 80% aller Patienten langfristig geheilt werden. Damit ist das Hodgkin Lymphom eine der am besten behandelbaren onkologischen Erkrankungen im Erwachsenenalter [2].

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.

Standard für Patienten mit fortgeschrittenen Stadien im Alter ≤ 60 Jahre ist eine alleinige Chemotherapie mit BEACOPP_{eskaliert}, gefolgt von einer Bestrahlung PET-positiver Reste $>2,5$ cm, siehe [Abbildung 1](#). Diese Kombination zeigt gegenüber ABVD eine deutliche Verbesserung hinsichtlich der Tumorkontrolle [3]. Aufgrund der Ergebnisse der HD15-Studie der GHSg konnte die Therapie von 8 Zyklen auf 6 Zyklen reduziert werden. Die reduzierte Therapie war insgesamt weniger toxisch und effektiver als der alte Standard mit 8 Zyklen.

Abbildung 1: Algorithmus für die Therapie von Patienten mit bisher unbehandeltem Hodgkin Lymphom in fortgeschrittenen Stadien [1]



→ palliativer Therapieansatz; → kurativer Therapieansatz;

Im Rahmen der HD18-Studie der GHSG wurde untersucht, ob die Chemotherapie bei gut ansprechenden Patienten noch weiter reduziert werden kann [4]. Es zeigte sich, dass bei Patienten, die nach 2 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} bereits PET-negativ waren, die Therapie auf insgesamt 4 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} verkürzt werden kann. Patienten, bei denen nach 2 Zyklen noch PET-positiv Reste bestehen, sollten weiterhin mit insgesamt 6 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} und ggf. einer Bestrahlung PET-positiver Reste >2.5 cm behandelt werden [5].

Im Rahmen einer Netzwerk Meta-Analyse der Cochrane Hematological Malignancies Group (CHMG) in Zusammenarbeit mit der GHSG konnte für Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom ein 10% besseres Overall Survival (OS) für 6 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} im Vergleich zu ABVD gezeigt werden. Hierbei wurden 14 Studien mit knapp 10.000 Patienten ausgewertet [6].

Patienten, die älter als 60 Jahre sind, sollten aufgrund der erhöhten Toxizität nicht mit BEACOPP_{eskaliert} behandelt werden [7]. Es wird empfohlen, diese Patienten stadienadaptiert mit 2, 4 bzw. 6-8 Zyklen ABVD oder AVD zu behandeln. Alternativ kann in intermediären oder fortgeschrittenen Stadien eine Therapie mit 6-8 Zyklen PVAG eingesetzt werden, wenn Kontraindikationen gegen einzelne Bestandteile des ABVD Regimes vorliegen [8].

Die Gabe von Bleomycin ist mit erhöhter, auch lang anhaltender, pulmonaler Toxizität assoziiert. Es wird deshalb diskutiert, ob und wie auf die Gabe von Bleomycin verzichtet werden kann. Das Anti-CD30-Antikörper-Drug-Konjugat Brentuximab Vedotin ist zugelassen für die Therapie erwachsener Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Hodgkin Lymphom nach autologer Stammzelltransplantation oder nach mindestens zwei Rezidivtherapien, wenn die Patienten nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.

Jetzt wurde die Gabe von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD) in der Erstlinientherapie gegenüber ABVD untersucht. Daten sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Tabelle 2: Brentuximab Vedotin in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Hodgkin Lymphoms

Erstautor / Jahr	Patientenpopulation	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	CRR ²	Therapie versagen ⁴ (HR ³)	ÜL ⁵ (HR ³)
Connors, 2018 [9], Dossier	Stadium III/IV	ABVD ⁶	AVD ⁶ + Brentuximab Vedotin	1334	71 vs 73 ⁷ n. s.	77,2 vs 82,1 0,77 ⁸ p = 0,03	94,9 vs 96,6 0,72 p = 0,19
	Stadium IV			846	69 vs 70 ⁷ n. s.	75,3 vs 82,0 0,71 ⁸ p = 0,023	93,4 vs 97,4 0,507 p = 0,037
	Stadium IV, ≥60 Jahre			128		66,1 vs 71,3 0,804 ⁸ p = 0,501	76,9 vs 88,1 0,616 p = 0,297

¹ N – Anzahl Patienten; ² CRR – Rate kompletter Remissionen; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ Therapieversagen – progrediente Erkrankung, Tod jeder Ursache oder unvollständiges Ansprechen (keine CR), in % nach 2 Jahren; ⁵ ÜL – Überlebenszeit, in % nach 2 Jahren; ⁶ A- Doxorubicin, B – Bleomycin, V – Vinblastin, D – Dacarbazin; ⁷ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;** ⁸ **Hazard Ratio für Neue Therapie;** ⁹ n. s. – nicht signifikant;

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 fitte Patienten ist BEACOPP^{eskaliert}, für ältere und unfitte Patienten AVD oder ABVD.

4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung ist ECHELON-1, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte offene, multizentrische Phase-III-Studie bei 1.334 Patienten mit neudiagnostiziertem Hodgkin Lymphom im Stadium III oder IV. Entsprechend den Zulassungsbestimmungen wurde für das Dossier nur die Gruppe der Patienten im Stadium IV ausgewertet. Im Dossier wird zusätzlich die Subpopulation der Patienten ≥ 60 Jahre und der Patienten ≥ 65 Jahre dargestellt.

Deutsche Zentren nahmen nicht an der Studie teil. Für fitte Patienten in den Stadien III und IV wird BEACOPP^{eskaliert} als Standard für den Kontrollarm angesehen. Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation. Sie war nicht primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. In der Subpopulation der Patienten im Stadium IV ergab sich eine signifikant höhere Überlebensrate nach 2 Jahren für den Brentuximab-Vedotin-Arm. In der Subpopulation der Patienten im Stadium IV und ≥ 60 Jahre war die Überlebensrate numerisch höher, aber nicht statistisch signifikant.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Primärer Endpunkt war ein modifiziertes, progressionsfreies Überleben (PFÜ), das die Zeit bis zum Progress, Tod oder eine nicht-komplette Remission einschloss. Hier zeigt sich ein signifikanter Vorteil für alle Patienten im Stadium IV (Hazard Ratio 0,711; $p=0,023$), aber nicht für Patienten ≥ 60 Jahre.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Rate kompletter Remissionen war in den beiden Studienarm nicht unterschiedlich.

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

Zur Erfassung der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurde der EQ-5D-VAS-Fragebogen und der EORTC QLQ-C30-Fragebogen eingesetzt. Die Rücklaufquoten der Fragebögen waren hoch. Bei der Erhebung zu Therapieende zeigten sich im EORTC-Fragebogen niedrigere (schlechtere) Werte im Brentuximab-Vedotin-Arm bei den Parametern Fatigue, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen, Schlaflosigkeit, allgemeiner Gesundheitsstatus, physische Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion. Diese waren 9 Monaten nach Therapieende regredient.

Eine getrennte Auswertung der Patienten im Stadium IV ≥ 60 Jahre liegt nicht vor.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag in der Gesamtstudie deutlich höher im Brentuximab-Vedotin-Arm als im Kontrollarm (83 vs 66%). Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr $\geq 5\%$ der Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm auftraten, waren Neutropenie (54 vs 39%) und periphere sensorische Neuropathie (5 vs $<1\%$). Eine interstitielle Lungenerkrankung trat bei 7% der Patienten im ABVD vs 2% im Brentuximab-Vedotin-Arm auf, im Grad ≥ 3 lag die Rate bei 3% vs 1%.

5. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA wertet die Subpopulation aller Patienten im Stadium IV aus der Zulassungsstudie aus. Da Informationen zu Interaktionstests mit anderen Merkmalen fehlen, wurden diese nicht in den Bericht aufgenommen. Dadurch fehlt im Bericht die Auswertung zu genau der Subpopulation (Stadium IV, ≥ 60 Jahre), für die der pharmazeutische Unternehmer im deutschen Versorgungskontext einen Zusatznutzen reklamiert.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Brentuximab Vedotin hat eine Wirksamkeit bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Hodgkin Lymphom. In der 2018 publizierte ECHELON-1-Studie zeigt sich auch eine Verbesserung des modifizierten progressionsfreien Überlebens in der Erstlinientherapie bei Patienten im Stadium III und IV. Diese Studie ist Grundlage dieser Nutzenbewertung. Sie hat mehrere Probleme:

- Bei Patienten im Stadium III zeigt sich in ECHELON-1 kein Vorteil von AVD/Brentuximab-Vedotin gegenüber ABVD. Die EU-Zulassung wurde deshalb auf Patienten im Stadium IV beschränkt.
- Bei Patienten im Stadium IV ist in Deutschland nicht ABVD sondern BEACOPP_{eskaliert} der Therapiestandard. BEACOPP_{eskaliert} zeigt in den Studien der deutschen Hodgkin-Studiengruppe (GHSG) und in Metaanalysen eine Überlegenheit gegenüber ABVD. Da AVD-Brentuximab Vedotin nur gegenüber ABVD und nicht gegenüber BEACOPP_{eskaliert} verglichen wurde, kann im deutschen Versorgungskontext nicht von einer Überlegenheit, nicht einmal von einer gleichen Wirksamkeit ausgegangen werden.
- BEACOPP_{eskaliert} führt im Stadium IV zu einer sehr hohen Heilungsrate, aber auch zu einer hohen Rate schwerer Nebenwirkungen. Deshalb wird bei Patienten ≥ 60 Jahre oder bei unfitten Patienten mit relevanter Komorbidität BEACOPP_{eskaliert} nicht als Standard empfohlen, sondern eine Chemotherapie mit ABVD oder PVAG. Der pharmazeutische Unternehmer beschränkt die Forderung nach der Feststellung eines Zusatznutzens auf diese Subpopulation. Allerdings zeigt die Analyse dieser Subpopulation älterer Patienten im Stadium IV keine signifikante Überlegenheit von AVD-Brentuximab Vedotin gegenüber ABVD.

Die Therapie von Patienten mit Hodgkin Lymphom ist eine der Erfolgsgeschichten der modernen Onkologie. Die hier vorgelegten Daten zeigen keine Verbesserung der Therapieergebnisse gegenüber dem bisherigen Standard.

7. 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. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al.: Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med 348:2386-2395, 2003. DOI: [10.1056/NEJMoa022473](https://doi.org/10.1056/NEJMoa022473)
4. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al.: Reduced intensity of chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin lymphoma: an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet. 379:1791-1799, 2012. DOI: [10.1016/S0140-6736\(11\)61940-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61940-5)
5. Borchmann P, Goergen H, Kobe C et al.: PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): Final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. Lancet Oct 20, 2017 (Epub ahead of print). DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)32134-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32134-7)
6. Skoetz N, Trelle S, Rancea M et al.: Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Oncol 14:943-952, 2013. DOI: [10.1016/S1470-2045\(13\)70341-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70341-3)
7. Wongso D, Fuchs M, Plütschow A et al.: Treatment-related mortality in patients with advanced-stage hodgkin lymphoma: an analysis of the German hodgkin study group. J Clin Oncol 31:2819-2824, 2013. DOI: [10.1200/JCO.2012.47.9774](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.9774)
8. Böll B, Bredenfeld H, Gorgen H, Halbsguth T, Eich HT, Soekler M, et al.: Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. Blood 118:6292-6298, 2011. DOI: [10.1182/blood-2011-07-368167](https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-368167)
9. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ et al.: Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 378:331-344, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1708984](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708984)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Peter Borchmann und Prof. Dr. Andreas Engert (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Köln) erarbeitet.

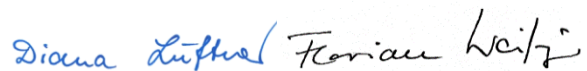
Mit freundlichen Grüßen



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