

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brentuximab Vedotin (ADCETRIS[®])

Takeda GmbH

Modul 3 C

*Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ HL
mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko
nach einer ASCT*

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung**

Stand: 21.07.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	33
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	36
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	44
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	50
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	51
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	53
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	61
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	61
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	64
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	69
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	74
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	75
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	77
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	79
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	81
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	81
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	96
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	97
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	97
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	109
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	110
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	110

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: WHO-Klassifikation der Hodgkin Lymphome.....	14
Tabelle 3-2: Risikofaktoren im frühen Stadium.....	20
Tabelle 3-3: Risikofaktoren im intermediären Stadium.....	21
Tabelle 3-4: Risikofaktoren mit negativem Einfluss auf den Therapieerfolg nach ASCT	26
Tabelle 3-5: Epidemiologische Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C81	37
Tabelle 3-6: Fallzahlen des HL für Deutschland je Alterskohorte im Jahr 2012 (ZfKD).....	39
Tabelle 3-7: Neuerkrankungen, Erkrankungsraten und 5-Jahres-Prävalenz des Hodgkin Lymphoms in Deutschland im Jahr 2012 (ZfKD)	40
Tabelle 3-8: Neuerkrankungen und Erkrankungsraten des Hodgkin Lymphoms in Deutschland im Jahr 2012 (GEKID)	40
Tabelle 3-9: Anteil Erwachsener an allen Patienten mit einem Hodgkin Lymphom.....	41
Tabelle 3-10: Anzahl der CD30+ HL-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2012.....	43
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	45
Tabelle 3-12: Anteil der erwachsenen Patienten an der Gesamtzahl der ASCT-Patienten	47
Tabelle 3-13: Anzahl autologer Stammzelltransplantationen bei erwachsenen CD30+ HL-Patienten in Deutschland	47
Tabelle 3-14: Anzahl an erwachsenen CD30+ HL-Patienten mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT	49
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	51
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-19: Berechnung des maximalen und durchschnittlichen Jahresverbrauchs	67
Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	68
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	71
Tabelle 3-23: Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	72

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt).....	72
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	75
Tabelle 3-26: Dosierungsempfehlungen bei Neutropenie.....	83
Tabelle 3-27: Dosierungsempfehlungen für den Fall, dass sich eine periphere sensorische oder motorische Neuropathie entwickelt oder verschlechtert	84
Tabelle 3-28: Nebenwirkungen von ADCETRIS	92
Tabelle 3-29: Zusammenfassung des Risikomanagementplans (RMP Vers. 6.3 nach Table V.3 Summary Table of Risk Minimization Measure).....	98

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Zellen eines Patienten mit klassischem Hodgkin Lymphom	15
Abbildung 2: Stadieneinteilung des Hodgkin Lymphoms nach GHSG.....	18
Abbildung 3: Progressionsfreiheit abhängig von der Anzahl vorliegender Risikofaktoren	22
Abbildung 4: Brentuximab Vedotin im Therapiealgorithmus des Hodgkin Lymphoms in Deutschland.....	23
Abbildung 5: Erstlinientherapie des Hodgkin Lymphoms.....	24
Abbildung 6: Zweitlinientherapie für Patienten mit rezidiertem Hodgkin Lymphom	25
Abbildung 7: OS nach ASCT-Versagen sinkt mit zunehmender Anzahl an Risikofaktoren...	30
Abbildung 8: Brentuximab Vedotin im Therapiealgorithmus des klassischen HL	36
Abbildung 9: Inzidenzen nach Alter und Geschlecht für das HL in Deutschland 2011- 2012.....	42
Abbildung 10: Entwicklung der Inzidenzraten des Hodgkin Lymphoms unterteilt nach Geschlecht, Deutschland 2006-2012.....	44
Abbildung 11: Übersicht der vier Entitäten, mit den häufigsten ASCT in Deutschland	46
Abbildung 12: Schematische Darstellung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation pro Jahr.....	50
Abbildung 13: Mittlere Zyklusanzahl der AETHERA-Indikation im Versorgungskontext der USA.....	63

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABVD	Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin
ADA	Anti-drug antibodies
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (antibody drug conjugate)
ALT	Alaninaminotransferase
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ARDS	Atemnot-Syndrom (acute respiratory distress syndrome)
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (autologous stem cell transplantation)
ASH	American Society of Hematology
AST	Aspartataminotransferase
ATA	Anti-therapeutische Antikörper (antitherapeutic antibodies)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
BEACOPP	Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin (Adriamycin), Cyclophosphamid, Vincristin (Oncovin), Procarbazine und Prednison
BMI	Body Mass Index
BSC	Bestmögliche unterstützende Begleittherapie (best supportive care)
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
BV	Brentuximab Vedotin
CD30	Cluster of Differentiation 30
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COPP	Cyclophosphamid, Vincristin (Oncovin), Procarbazine, Prednison
CR	Vollständiges Ansprechen (complete remission)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrome P450
DDD	Definierte Tagesdosis (defined daily dose)
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DHAP	Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantation e. V.
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group

Abkürzung	Bedeutung
EFS	Ereignisfreies Überleben (event-free survival)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EURD	EU reference dates
FDA	Food and Drug Administration
FDG-PET	Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie
FI	Fachinformation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
GHSG	Deutsche Hodgkin Studiengruppe (German Hodgkin Study Group)
GI	Gastrointestinal
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
Gy	Gray
HDCT	Hochdosischemotherapie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HL	Hodgkin Lymphom
HR	Hazard Ratio
HRS-Zellen	Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen
ICD	International Classification of Diseases and Related Health Problems
ICE	Ifosfamid, Carboplatin und Etoposid
IF	Involved-field
IF-RT	Involved-Field Strahlentherapie (involved-field radiotherapy)
IGEV	Ifosfamid, Gemcitabin und Vinorelbin
IPS	International Prognostic Score
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	Infusionsbedingte Sofort- und Spät-Reaktionen (infusion-related reactions)

Abkürzung	Bedeutung
IU	International Unit
JVC	John Cunningham Virus
KI	Konfidenzintervall
LK	Lymphknoten
LLN	Unterer Grenzwert des Normbereichs (lower limit of normal)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMAE	Monomethyl-Auristatin E
MMR	Mediastinales Massenverhältnis (mediastinal mass ratio)
MRT	Magnetresonanztomographie
MRU	Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (medical resource utilization)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCIC	National Cancer Institute of Canada
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NLPHL	Noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin Lymphom
NPP	Named Patient Programm
NS	Nodular-sklerosierend
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
P-gp	P-Glykoprotein
PK	Pharmakokinetik
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PR	Partielles Ansprechen (partial response)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RF	Risikofaktor
RIC	Dosisreduzierte Konditionierung (reduced intensity conditioning)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
r/r	Rezidiert oder refraktär
RR	Relatives Risiko

Abkürzung	Bedeutung
sALCL	Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom (systemic anaplastic large-cell lymphoma)
SCT	Stammzelltransplantation (stem cell transplantation)
SD	Krankheitsstabilisierung (stable disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SmPC	Summary of Product Characteristics
SZT	Stammzelltransplantation
TEN	Toxisch epidermale Nekrolyse
TLS	Tumorlyse-Syndrom
TTAllo	Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (time to allogeneic transplantation)
TTBS	Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (time from randomization to first B-symptoms)
TTNT	Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (time to next treatment)
TTP	Zeit bis zur Tumorprogression (time to progression)
TTTF	Zeit bis zum Therapieversagen (time to treatment failure)
WIdO	Wissenschaftliches Institut der AOK
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das vorliegende Nutzendossier bezieht sich auf Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ Hodgkin Lymphom mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer autologer Stammzelltransplantation (1).

Basierend auf der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden hat Brentuximab Vedotin am 15. Januar 2009 durch die Europäische Zulassungsbehörde für Arzneimittel (European Medicines Agency, EMA) den Status eines Arzneimittels für die Behandlung seltener Leiden (Orphan Drug) erhalten (EU/3/08/596) (2, 3). Entsprechend § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesen Fällen als belegt, wenn der Umsatz des Arzneimittels zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (Apothekenverkaufspreis einschließlich Umsatzsteuer) in den letzten zwölf Kalendermonaten den Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Im vorliegenden Dossier für das Orphan Drug Brentuximab Vedotin wird daher das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen dargestellt, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studie bestimmt. In der kontrollierten doppelblinden pivotalen Studie SGN35-005 (AETHERA) wurde Brentuximab Vedotin zusammen mit der bestmöglichen unterstützenden Begleittherapie (best supportive care, BSC) bei erwachsenen Patienten mit CD30+ Hodgkin Lymphom, die ein erhöhtes Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer autologer Stammzelltransplantation aufweisen, im Vergleich zu Placebo zusammen mit BSC untersucht.

Daher wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin mit BSC gegenüber Placebo und BSC dargestellt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema zweckmäßiger Vergleichstherapie hat nicht stattgefunden.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der

zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie in Abschnitt 3.1.1 beschrieben, handelt es sich bei Brentuximab Vedotin um ein „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“. Der medizinische Zusatznutzen gilt durch die Zulassung als belegt, das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudie bestimmt, § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V (2, 3).

Die Vergleichstherapie wurde auf Grundlage der die Zulassung begründende AETHERA-Studie ausgewählt.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben aus diesem Abschnitt entstammen einer orientierenden Recherche, der aktuellen Fachinformation für Brentuximab Vedotin sowie den Angaben des G-BA und den Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (1, 4, 5).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an

1. Takeda GmbH. Fachinformation ADCETRIS 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: 24. Juni 2016. 2016:1-28.
2. Europäisches Parlament und Rat. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.1.2000, S. 1). Geändert durch Verordnung (EG) Nr. 596/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009. Amtsblatt der Europäischen Union. 2009:1-10.
3. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation; Monoclonal antibody against human CD30 covalently linked to the cytotoxin monomethylauristatin E for the for the treatment of anaplastic large cell lymphoma (Committee for Orphan Medicinal Products; EMA/COMP/547302/2008 Rev.3; updated 24 April 2015) Available from:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006354.pdf (Zugriff am 12.07.2016).

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert am 18. Dezember 2014, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 15.04.2015 B2, in Kraft getreten am 16. April 2015. 2015. p. 1-155.

5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 4.2.; Stand: 22.04.2015. 2015; Available from: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf (Zugriff am 12.07.2016).

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung der Erkrankung

Das Hodgkin Lymphom (HL) ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems, das sich in den lymphatischen Organen, wie Lymphknoten oder Milz, ausbreitet und in fortgeschrittenen Stadien auch nicht-lymphatische Organe wie Leber, Lunge und Knochenmark befallen kann. Die B-Lymphozyten sind bei den Erkrankten genetisch verändert, wodurch sie sich unkontrolliert vermehren, ohne jedoch abzusterben. Bei etwa 10-15% aller malignen Lymphome handelt es sich um ein Hodgkin Lymphom (1-3).

Die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen in Deutschland liegt bei etwa 2.200, die Altersverteilung der Patienten weist dabei eine bimodale Form auf: Ein Häufigkeitsgipfel tritt zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr und ein zweiter ab dem 65. Lebensjahr auf (4, 5). Das HL ist eine der am häufigsten vorkommenden malignen Erkrankungen im jungen Erwachsenenalter; ausführliche Daten zur Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung finden sich in Abschnitt 3.2.3.

Patienten mit einem HL haben eine relativ gute Prognose, die je nach Erkrankungsstadium, vorhandenen Risikofaktoren und eingesetzter Therapie bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von 75-95% liegt (6-8). Die gemittelte 5-Jahres-Überlebensrate liegt nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts (RKI) bei ca. 80% (3).

Ätiologie

Die Ätiologie des HL ist weitestgehend unbekannt, es werden jedoch verschiedene Faktoren als potentielle Auslöser diskutiert. Zu diesen gehören angeborene oder erworbene Immundefekte, Immunsuppression, genetische Veränderungen, Rauchen sowie virale Infektionen (3).

So ist für Patienten, die mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind, und für Patienten nach einer Organtransplantation das Risiko einer HL-Erkrankung erhöht (9, 10). Weiterhin wird in verschiedenen Studien ein Zusammenhang mit dem Epstein-Barr-Virus diskutiert. So war das Virus in malignen Reed-Sternberg-Zellen (Abbildung 1) bei 20-40% aller HL-Patienten in den westlichen Ländern nachweisbar (3, 11). Auch andere Viren, wie z. B. das Hepatitis-B-Virus, sind möglicherweise an der Entstehung des HL beteiligt (3).

Die Entstehung des HL kann nach bisherigem Kenntnisstand auch auf lebensstilbedingte Risikofaktoren oder Umweltrisiken zurückgeführt werden. Rauchen scheint die Entstehung des HL zu begünstigen, der Einfluss von Alkohol und anderen Noxen hingegen ist bislang noch ungeklärt (12, 13).

Klassifikation

Die histologische Einteilung der Hodgkin Lymphome erfolgt nach der Klassifikation der World Health Organization (WHO; siehe Tabelle 3-1) (2).

Tabelle 3-1: WHO-Klassifikation der Hodgkin Lymphome

WHO-Klassifikation 2008		Anteil an allen Hodgkin Lymphomen
I	Noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin Lymphom	5%
II	Klassisches Hodgkin Lymphom; wird in 4 Subgruppen unterteilt:	95%
IIa	Nodulär-sklerosierender Typ	70%
IIb	Mischtyp	25%
IIc	Lymphozytenreicher Typ	4%
IId	Lymphozytenarmer Typ	1%
WHO: World Health Organization Referenz: Campo et al. 2011 (2)		

Das klassische HL wird in vier Subgruppen unterteilt: den nodulär-sklerosierenden Typ (70% aller HL), den Mischtyp (25%), den lymphozytenreichen Typ (4%) und den lymphozytenarmen Typ (1%). Alle Subgruppen des klassischen HL sind durch das

Vorkommen einkerniger Hodgkin-Zellen sowie mehrkerniger Reed-Sternberg-Zellen charakterisiert, die das CD30-Antigen stark exprimieren (siehe hierzu Abbildung 1).

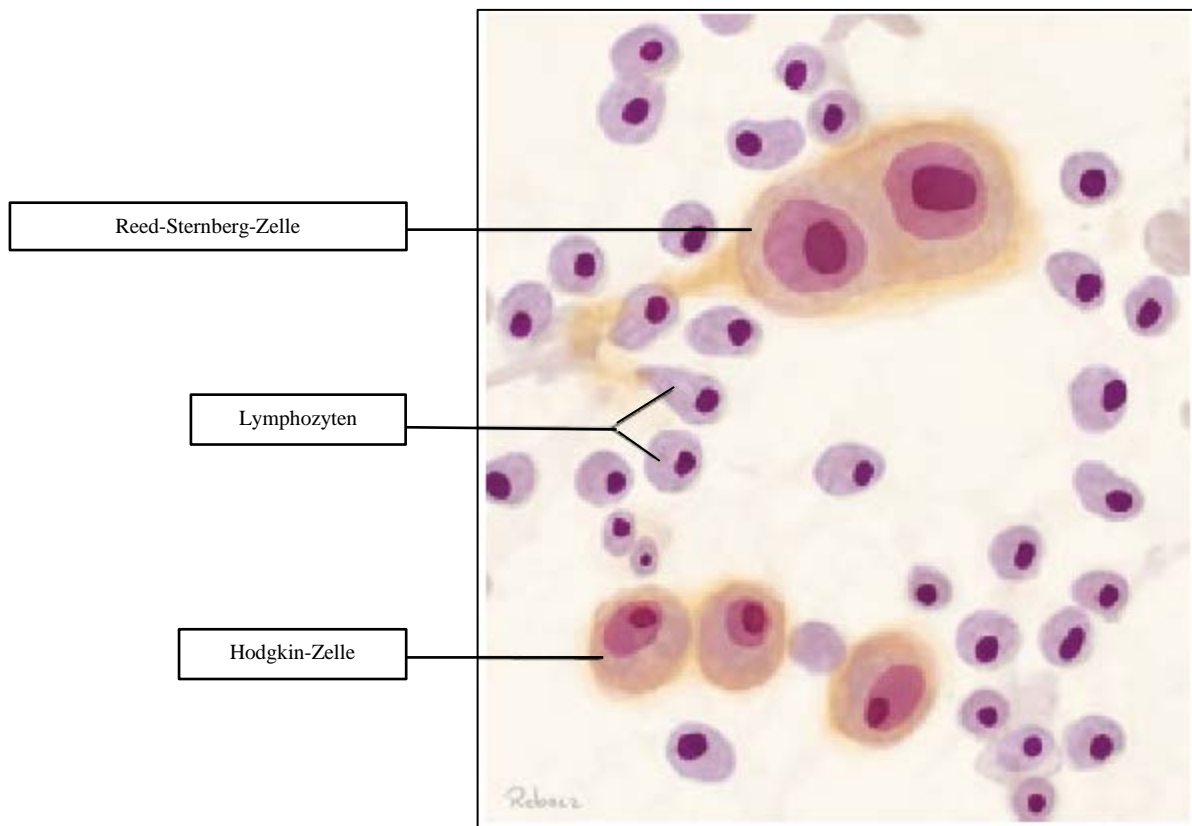


Abbildung 1: Zellen eines Patienten mit klassischem Hodgkin Lymphom

Referenz: modifiziert nach (14)

Aufgrund der charakteristischen CD30-Expression der Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen (HRS-Zellen) eignen sich Patienten mit klassischem HL für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin, da das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (antibody drug conjugate, ADC) spezifisch und selektiv an CD30-exprimierende Zellen bindet (15-17).

Das noduläre lymphozytenprädominante Hodgkin Lymphom (NLPHL) umfasst etwa 5% aller HL und wird als eigenständige Erkrankung vom klassischen HL unterschieden. Dies ist insofern bedeutsam, da die Zellen des NLPHL typischerweise kein CD30-Antigen exprimieren und daher für eine CD30-spezifische zielgerichtete Therapie ungeeignet sind (2, 18).

Typische Symptome und Diagnose

Die klinische Symptomatik des HL beginnt in den meisten Fällen mit einer schmerzlosen Lymphknotenschwellung. Am häufigsten sind hierbei die zervikalen Lymphknoten betroffen (ca. 70%), seltener die axillären (ca. 30%) oder inguinalen Lymphknoten (ca. 10%). Die mediastinalen Lymphknoten sind bei etwa 60% der Patienten bei Diagnosestellung vergrößert. Etwa 40% der Patienten weisen zusätzlich eine B-Symptomatik auf. Hierzu zählt

ungeklärtes Fieber über 38 Grad Celsius, Nachtschweiß oder ein nicht erklärbarer Gewichtsverlust von mehr als 10% des Körpergewichtes innerhalb von sechs Monaten. Auch können andere unspezifische Beschwerden, wie Leistungsminderung, Juckreiz und Lymphknotenschmerz nach Alkoholkonsum auftreten. Je nach Befallsmuster kann es bei vergrößerten mediastinalen Lymphknoten z. B. zu Reizhusten und bei Organbeteiligungen unter anderem zu Hepato- oder Splenomegalie (intraabdomineller Befall), Veränderungen des Blutbildes (Knochenmarksbefall), neurologischen oder endokrinen Störungen kommen (1).

Neben Anamnese, einer körperlichen Untersuchung, einer kompletten Laboruntersuchung inklusive virologischer und bildgebender Verfahren kommt der Histologie bei der Diagnose des HL eine entscheidende Bedeutung zu. Hierzu wird ein ganzer Lymphknoten entnommen und immunhistologisch untersucht. Alternativ können andere befallene Organe biopsiert werden. Im biopsierten Gewebe wird die Diagnose durch Nachweis der charakteristischen HRS-Zellen gestellt. Die HRS-Zellen stellen sich in der Immunhistologie fast ausnahmslos CD30-positiv dar, weiterhin wird CD15 exprimiert, während CD20 auf den Tumorzellen des klassischen HL selten nachgewiesen wird. Wichtig für die Diagnosestellung ist der immunhistologische Nachweis des CD30-Antigens in der malignen Zellpopulation. Die primäre histologische Diagnose sollte zusätzlich durch einen Referenzpathologen bestätigt werden (1). Die Sicherung der Diagnose sollte innerhalb von zwei Wochen abgeschlossen werden.

Stadieneinteilung des klassischen Hodgkin Lymphoms und Risikofaktoren, die den Erfolg der Erstlinientherapie beeinträchtigen

Im Jahr 1971 wurde auf dem „Workshop on the Staging of Hodgkin’s Disease“ in Ann Arbor ein Konsens zur Stadien-Klassifikation basierend auf der Ausbreitung der Erkrankung gefunden (19). Anhand der Anzahl befallener Lymphknotenareale wurde eine Stadieneinteilung (I bis IV) beschlossen. Die sogenannte Ann-Arbor-Klassifikation wurde anschließend international zur Stadieneinteilung adaptiert, ist noch immer von hohem prognostischem Wert und fester Bestandteil der Diagnosestellung bei HL-Patienten. Während des Cotswold-Meetings im Jahr 1989 wurde die Ann-Arbor-Klassifikation um die Anzahl an befallenen Regionen, Blutkörperchengeschwindigkeit (BSG) und Tumormasse erweitert (20). Die nach dem Cotswold-Meeting hinzugefügten Faktoren werden heutzutage jedoch nicht einheitlich von allen Studiengruppen verwendet, zumal zusätzliche Risikofaktoren neu definiert wurden und zu unterschiedlichen Teilen von den verschiedenen Studiengruppen verwendet werden.

In der deutschen Versorgungslandschaft werden Patienten entsprechend den Empfehlungen der S3-Leitlinie Hodgkin Lymphom stadienabhängig nach der nach Cotswold-modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation therapiert (1). Die Ann-Arbor-Stadien werden dabei folgendermaßen definiert (1, 20):

- Ann-Arbor-Stadium I: Befall einer Lymphknotenregion oder ein einziger lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems.

- Ann-Arbor-Stadium II: Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells oder lokalisierter Befall außerhalb des lymphatischen Systems und von Lymphknotenregionen auf der gleichen Seite des Zwerchfells.
- Ann-Arbor-Stadium III: Befall von zwei oder mehr Lymphknotenregionen bzw. von Organen außerhalb des lymphatischen Systems auf beiden Seiten des Zwerchfells.
- Ann-Arbor-Stadium IV: Nicht lokalisierter, diffuser oder disseminierter Befall einer oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von lymphatischem Gewebe.

Zusätzlich zu den Ann-Arbor-Stadien wurden auf dem Cotswold-Meeting folgende Risikofaktoren ergänzt:

- Großer Mediastinaltumor, der ein Drittel oder mehr des maximalen Thoraxquerdurchmessers in der konventionellen Röntgenaufnahme des Thorax misst,
- Extranodalbefall, die Ausbreitung des Tumors über die Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyer-Rachenring, Blinddarm und die Peyer-Plaques hinaus,
- Befall von mindestens drei Lymphknotenarealen,
- hohe BSG von ≥ 50 mm/h ohne B-Symptome und ≥ 30 mm/h bei Vorliegen von B-Symptomen (gemessen in der ersten Stunde).

Weiterhin wurden drei patientenrelevante B-Symptome definiert, deren Abwesenheit durch die Ergänzung eines „A“ und deren Vorliegen durch den Zusatz eines „B“ zu dem Ann-Arbor Krankheitsstadium kenntlich gemacht wird (siehe Abbildung 2):

- Idiopathisches Fieber über 38 Grad Celsius mit wechselndem Verlauf,
- starker Nachtschweiß, der das Wechseln der Bettwäsche oder Nachtwäsche bedarf,
- ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10% in den vorangegangenen sechs Kalendermonaten.

Auf Grundlage der nach Cotswold-modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation und dem Vorhandensein von B-Symptomen werden Patienten in Deutschland nach der S3-Leitlinie Hodgkin Lymphom „frühen“, „intermediären“ oder „fortgeschrittenen“ Stadien zugeordnet, anhand derer sie anschließend therapiert werden (1). In den USA und Kanada hingegen werden Patienten in „early favorable“, „early unfavorable“ und „advanced stages“ eingruppiert und entsprechend therapiert (21).

Risikofaktoren	Ann-Arbor-Stadien		
	I A, I B, II A	II B	III, IV
Kein Risikofaktor	Frühes Stadium		Fortgeschrittenes Stadium
≥ 3 LK-Areale	Intermediäres Stadium		
Hohe BSG			
Großer Mediastinaltumor			
Extranodalbefall			

Abbildung 2: Stadieneinteilung des Hodgkin Lymphoms nach GHSG

Referenz: modifiziert nach (1, 22)

BSG: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit; LK: Lymphknoten; A: keine B-Symptome, B: mit B-Symptomen

Zusätzlich zu der nach Cotswold-modifizierten Ann-Arbor Klassifikation werden für Patienten im Rahmen der Einteilung in „frühe“, „intermediäre“ und „fortgeschrittene“ Stadien von verschiedenen Studiengruppen weitere Risikofaktoren berücksichtigt, die in tumor-, patienten- und umweltbedingte Faktoren unterteilt werden können. Darüber hinaus verwenden die Studiengruppen unterschiedliche Kombinationen und Definitionen der Risikofaktoren. Bislang stehen nur für fortgeschrittene Stadien validierte Risikofaktoren basierend auf dem International Prognostic Score (IPS) zur Verfügung (23). Die in den frühen und intermediären Stadien verwendeten Faktoren basieren auf der klinischen Expertise der jeweiligen Studiengruppen, ohne internationalen Konsens oder Validierung.

Der nachfolgende Abschnitt soll einen Überblick über diese kontrovers diskutierte Thematik geben und stellt beispielhaft die Klassifikationsschemata der vier weltweit größten mit dem HL befassten Forschungsorganisationen, der German Hodgkin Study Group (GHSG), der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC/GELA), des National Cancer Institute of Canada (NCIC) und des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) nebeneinander dar.

Das frühe Stadium des Hodgkin Lymphoms

In Deutschland wird das frühe Stadium des Hodgkin Lymphoms definiert als nach Cotswold-modifizierten Ann-Arbor-Stadien I A (A = ohne B-Symptomatik), I B (B = mit B-

Symptomatik) und II B, jedoch ohne Vorliegen von Risikofaktoren. In den USA wird das frühe Stadium als „early favorable“ bezeichnet.

Die folgenden Risikofaktoren werden in unterschiedlichen Kombinationen von den verschiedenen Studiengruppen verwendet:

- Anzahl an befallenen Lymphknotenregionen,
- großer Mediastinaltumor,
- Bulky Disease (Tumordurchmesser von mindestens 10 cm),
- B-Symptome,
- histologischer Subtyp,
- Alter,
- Geschlecht,
- BSG,
- Hämoglobinwerte,
- Serum Albumin und
- eventuell früher FDG-PET-Scan.

In der nachfolgenden Tabelle 3-2 wird die unterschiedliche Anwendung der Risikofaktoren innerhalb der vier größten Studiengruppen in frühen Stadien des Hodgkin Lymphoms dargestellt. Bei der GHSG wird das frühe Stadium definiert als Ann-Arbor-Stadium I und II ohne Vorliegen von Risikofaktoren. Wird mindestens ein Risikofaktor diagnostiziert, so wird der Patient je nach Art und Anzahl der Risikofaktoren in ein anderes Krankheitsstadium eingruppiert. Dieselbe Methodik wird auch von den anderen Studiengruppen verwendet, jedoch mit individuell unterschiedlich definierten Risikofaktoren (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Risikofaktoren im frühen Stadium

Risikofaktoren ^a	Studiengruppen			
	GHS ^c Ann-Arbor I-II	EORTC ^d Ann-Arbor I-II	NCI ^e Ann-Arbor I-II	NCCN ^{b,f} Ann-Arbor I A, II A
Alter	Kein definierter RF	≥ 50 Jahre	≥ 40 Jahre	Kein definierter RF
BSG und B-Symptome	Vorhandensein von mindestens einem der Risikofaktoren schließt frühes Stadium der Krankheit aus	Kein definierter RF	Kein definierter RF	≥ 30 mm/h mit B-Symptome ≥ 50 mm/h ohne B-Symptome
Großer Mediastinaltumor		Kein definierter RF	Kein definierter RF	Kein definierter RF
Anzahl befallener LK-Areale		> 3 LK-Areale	> 4 LK-Areale	≥ 3 LK-Areale
Extranodalbefall		Kein definierter RF	Kein definierter RF	Extranodalbefall
Bulky disease	Kein definierter RF	Kein definierter RF	Kein definierter RF	Bulky Disease > 10 cm
Histologie	Kein definierter RF	Kein definierter RF	NLPHL oder NS Histologie	Kein definierter RF

a: Bei Vorliegen des genannten Risikofaktors wird der Patient in ein anderes Stadium eingruppiert.
b: Beim Vorhandensein von mindestens einem der genannten Risikofaktoren werden Patienten in „early unfavorable disease“ eingruppiert.
Referenzen: modifiziert nach
c: <https://www.ghsg.org/stadien> (Zugriff am 12.07.2016)
d: entnommen aus der ESMO Leitlinie: https://annonc.oxfordjournals.org/content/25/suppl_3/iii70.full.pdf+html (Zugriff am 12.07.2016)
e: <http://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/adult-hodgkin-treatment-pdq#section/362> (Zugriff am 12.07.2016)
f: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf (Zugriff am 12.07.2016)
BSG: Blutkörperchengeschwindigkeit; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ESMO: European Society for Medical Oncology; GHS: German Hodgkin Study Group; LK: Lymphknoten; NCI: National Cancer Institute; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; NS: nodular-sklerosierend; RF: Risikofaktor

Das intermediäre Stadium des Hodgkin Lymphoms

Das intermediäre Stadium – „early unfavorable“ in den USA– des Hodgkin Lymphoms wird ebenfalls von den hier dargestellten Forschungsorganisationen uneinheitlich definiert; siehe Tabelle 3-3.

Tabelle 3-3: Risikofaktoren im intermediären Stadium

Risikofaktor	Forschungsgruppe			
	GHSGB ^b Ann-Arbor I-II mit ≥ 1 RF: Ann-Arbor IIB ^a	EORTC ^c Ann-Arbor I-II mit ≥ 1 RF	NCI ^d Ann-Arbor I-II mit ≥ 1 RF	NCCN ^e Ann-Arbor I-II mit ≥ 1 RF
Alter	Kein definierter RF	≥ 50 Jahre	Kein definierter RF	Kein definierter RF
BSG und B-Symptome	> 50 mm/h bei fehlender B-Symptomatik > 30 mm/h bei B-Symptomatik	> 50 mm/h bei fehlender B-Symptomatik > 30 mm/h bei B-Symptomatik	> 50 mm/h bei fehlender B-Symptomatik jeder Wert bei B-Symptomatik	> 50 mm/h bei fehlender B-Symptomatik jeder Wert bei B-Symptomatik
Großer Mediastinaltumor	MMR > 0,33	MMR > 0,35	MMR > 0,33	Kein definierter RF
Anzahl befallener LK-Areale	≥ 3 LK-Areale	≥ 4 LK-Areale	≥ 3 LK-Areale	≥ 3 LK-Areale
Extranodalbefall	Jede Art von Extranodalbefall	Kein definierter RF	Jede Art von Extranodalbefall	Kein definierter RF
Bulky Disease	Kein definierter RF	Kein definierter RF	≥ 10 cm	≥ 10 cm
Histologie	Kein definierter RF	Kein definierter RF	Kein definierter RF	Kein definierter RF

a: Bei Vorliegen von erhöhtem BSG oder ≥ 3 LK-Areale

Referenzen: modifiziert nach

b: <https://www.ghsg.org/stadien> (Zugriff am 12.07.2016)

c: entnommen aus der ESMO Leitlinie: https://annonc.oxfordjournals.org/content/25/suppl_3/iii70.full.pdf+html (Zugriff am 12.07.2016)

d: <http://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/adult-hodgkin-treatment-pdq#section/362> (Zugriff am 12.07.2016)

e: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf (Zugriff am 12.07.2016)

f: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf (Zugriff am 12.07.2016)

BSG: Blutkörperchengeschwindigkeit; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ESMO: European Society for Medical Oncology; GHSB: German Hodgkin Study Group; LK: Lymphknoten; MMR: Mediastinales Massenverhältnis; NCI: National Cancer Institute; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; RF: Risikofaktor

Definition der fortgeschrittenen Stadien und Risikofaktoren

Patienten mit einem HL in einem fortgeschrittenen Stadium – „advance stage“ in den USA – benötigen eine systemische Therapie. Auch für diese Stadien werden die zur Einteilung verwendeten Risikofaktoren von den verschiedenen Studiengruppen uneinheitlich definiert. Es liegt jedoch ein validierter, von der GHSB entwickelter Score - der IPS - vor (23). Dieser Score wurde mit dem Ziel entwickelt, Patienten eine Therapiestrategie zur Verfügung zu stellen, die ihrem individuellen Risikoprofil entspricht. Grundlage waren Daten von 5.141 Patienten aus 23 Studienzentren, welche mit COPP/ABVD (Cyclophosphamid, Vincristin [Oncovin], Procarbazin, Prednison/Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) oder ähnlichen Wirkstoffen therapiert und gemäß Protokoll nicht bestrahlt wurden. Der IPS berücksichtigt folgende Faktoren:

- Serum Albumin Level < 4 g/dl,
- Hämoglobin < 10,5 g/dl,
- männliches Geschlecht,
- ≥ 45 Jahre,
- Ann-Arbor-Stadium IV,
- Leukozytose > 15.000/ μ l,
- Lymphopenie < 600/ μ l oder weniger als 8% der Anzahl an weißes Blutkörperchen.

Der Score beziffert die Anzahl an vorhandenen Risikofaktoren (0 bis > 5) und prognostiziert eine 5-Jahres-Tumorkontrollrate zwischen 45% und 80%. Jeder vorliegende Risikofaktor reduziert die Prognose um 8% (siehe Abbildung 3).

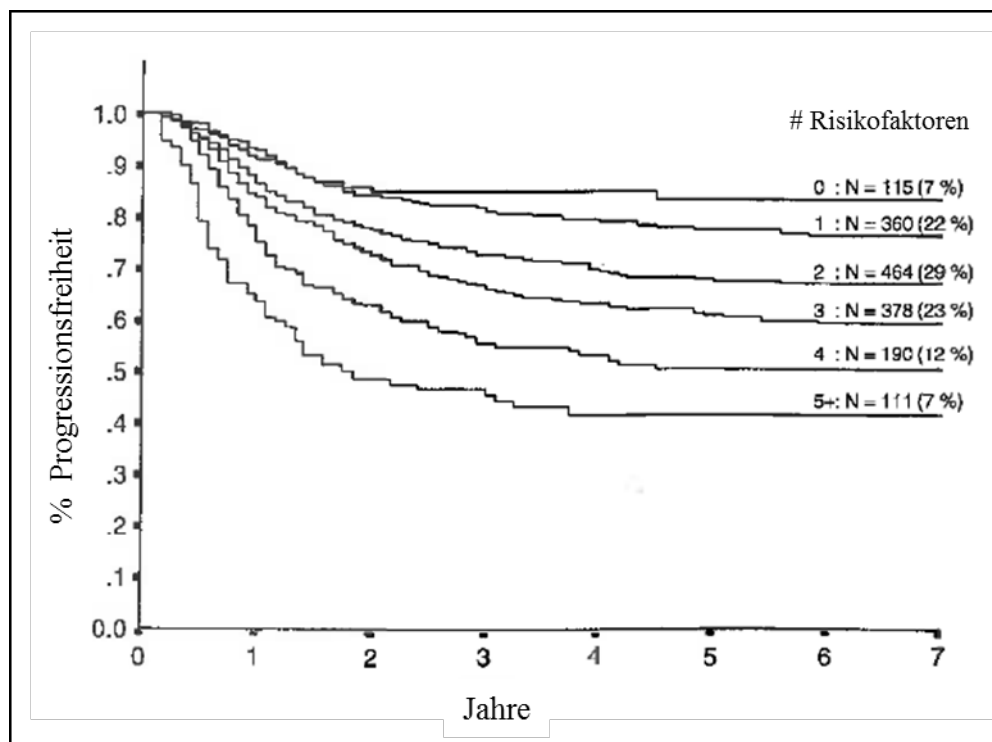


Abbildung 3: Progressionsfreiheit abhängig von der Anzahl vorliegender Risikofaktoren

Referenz: modifiziert nach (24)

Therapie des Hodgkin Lymphoms

Anhand der oben aufgeführten nach Cotswold-modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation und dem Vorhandensein von prognostischen Faktoren wird in Deutschland derzeit der Therapiealgorithmus für HL-Patienten gemäß der S3-Leitlinie Hodgkin Lymphom empfohlen (siehe Abbildung 4) (1).

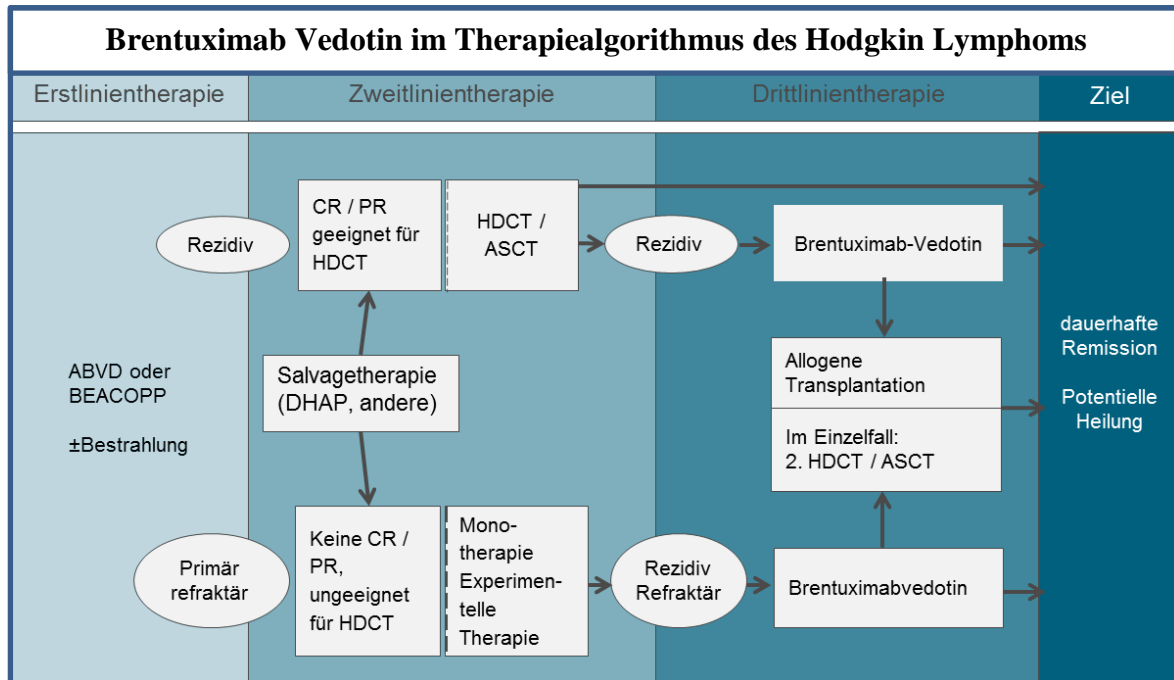


Abbildung 4: Brentuximab Vedotin im Therapiealgorithmus des Hodgkin Lymphoms in Deutschland

Referenz: eigene Darstellung nach Therapieempfehlungen aus (1)

ABVD: Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; BEACOPP: Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin (Adriamycin), Cyclophosphamid, Vincristin (Oncovin), Procarbazin, Prednison; CR: Vollständiges Ansprechen; DHAP: Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin; HDCT: Hochdosischemotherapie; PR: Partielles Ansprechen

Erstlinientherapie

Die in Deutschland empfohlene Erstlinientherapie für HL-Patienten im frühen Stadium besteht aus einer Kombinationstherapie mit zwei Zyklen ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) gefolgt von einer Strahlentherapie mit 20 Gray (Gy) Involved-Field (IF)-Bestrahlung. Patienten jünger als 60 Jahre in intermediären Stadien erhalten zwei Zyklen BEACOPP (Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin [Adriamycin], Cyclophosphamid, Vincristin [Oncovin], Procarbazin, Prednison) eskaliert gefolgt von zwei Zyklen ABVD sowie gefolgt von einer IF-Bestrahlung mit 30 Gy. In den fortgeschrittenen Stadien werden bei Patienten < 60 Jahre sechs Zyklen BEACOPP eskaliert empfohlen, anschließend erfolgt eine konsolidierende Bestrahlung auf FDG-PET-positive Reste $\geq 2,5$ cm (siehe Abbildung 5) (1).

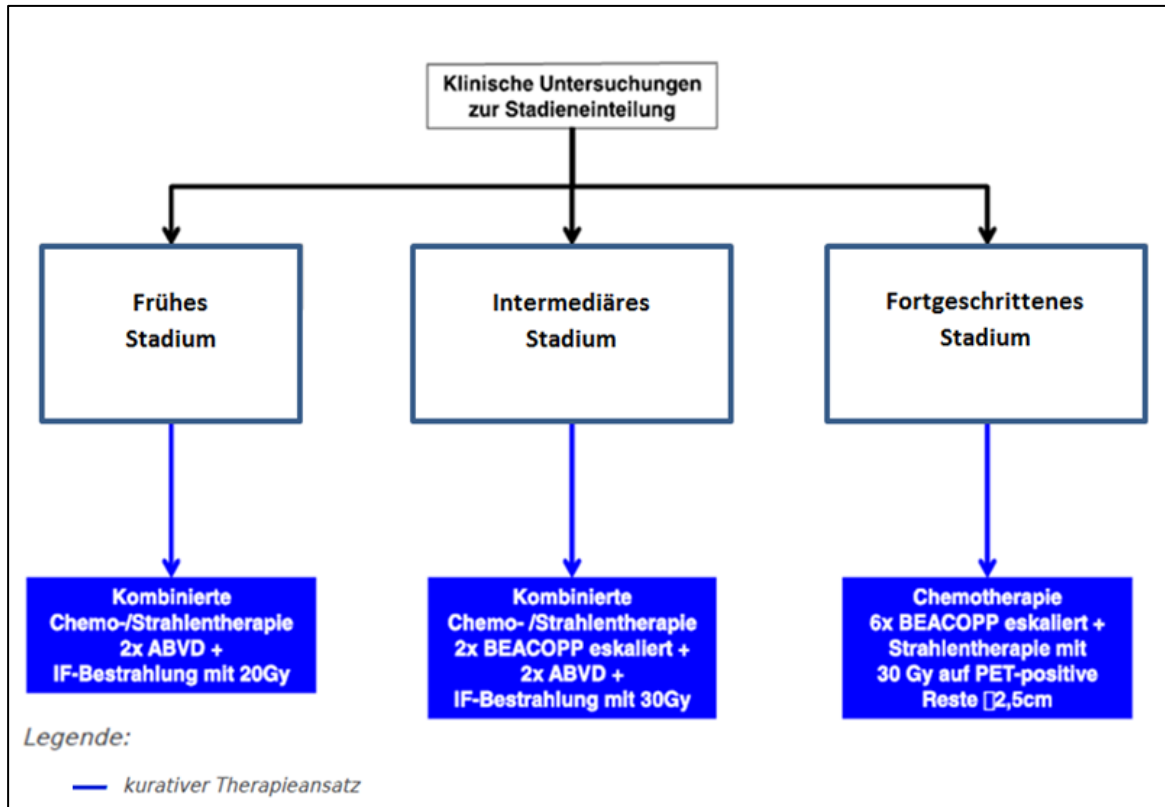


Abbildung 5: Erstlinientherapie des Hodgkin Lymphoms

Referenz: modifiziert nach (22)

ABVD: Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; BEACOPP: Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin (Adriamycin), Cyclophosphamid, Vincristin (Oncovin), Procarbazine, Prednison; Gy: Gray; IF: Involved-Field; PET: Positronen-Emissions-Tomographie

Therapie des Rezidivs

Nur 10-20% der HL-Patienten sprechen nicht auf die modernen Therapiekonzepte in der ersten Therapielinie an (primär refraktär) oder rezidivieren nach Erreichen einer Remission (25). Für diese Patienten sind die Therapieoptionen begrenzt und ihre Heilungschancen deutlich schlechter. In diesem Fall ist eine nicht-kreuzresistente Rezidiv-Chemotherapie gefolgt von einer Hochdosischemotherapie (HDCT) und anschließender autologer Stammzelltransplantation (ASCT) in nationalen und internationalen Leitlinien der aktuelle Therapiestandard (1, 21, 26). Patienten erhalten im Rahmen der Induktionschemotherapie zunächst entweder zwei Zyklen DHAP (Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin) oder ein anderes nicht-kreuzresistentes Chemotherapieregime wie ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) oder IGEV (Ifosfamid, Gemcitabin, Vinorelbin), um die Tumormasse soweit wie möglich zu reduzieren und eine Einschätzung der Chemosensitivität der Erkrankung vorzunehmen (siehe Abbildung 6). Nach dem 1. oder 2. Therapiezyklus werden Stammzellen entnommen und danach Patienten mit myeloablativer HDCT konditioniert und gegebenenfalls bestrahlt. Im Anschluss an die Konditionierung werden den Patienten ihre (autologen) körpereigenen Stammzellen reinfundiert. Ziel der Konditionierung und

wichtigster Faktor für ein langanhaltendes Überleben ist es, durch diese aggressive Therapie eine komplette Remission zu erreichen (27).

Auch wenn bislang die HDCT gefolgt von ASCT die aktuelle Therapieempfehlung für Patienten in zweiter Linie darstellt, ist die Rate des Therapieversagens mit 50% auch mit aktuellen Therapieoptionen noch sehr hoch. Für Patienten, die nicht auf die Zweitlinientherapie ansprechen oder ein Rezidiv erleiden, standen bis zur Marktzulassung von Brentuximab Vedotin im Oktober 2012 lediglich palliative Therapieoptionen zur Verfügung (siehe Abschnitt 3.2.3) (25, 28-31).

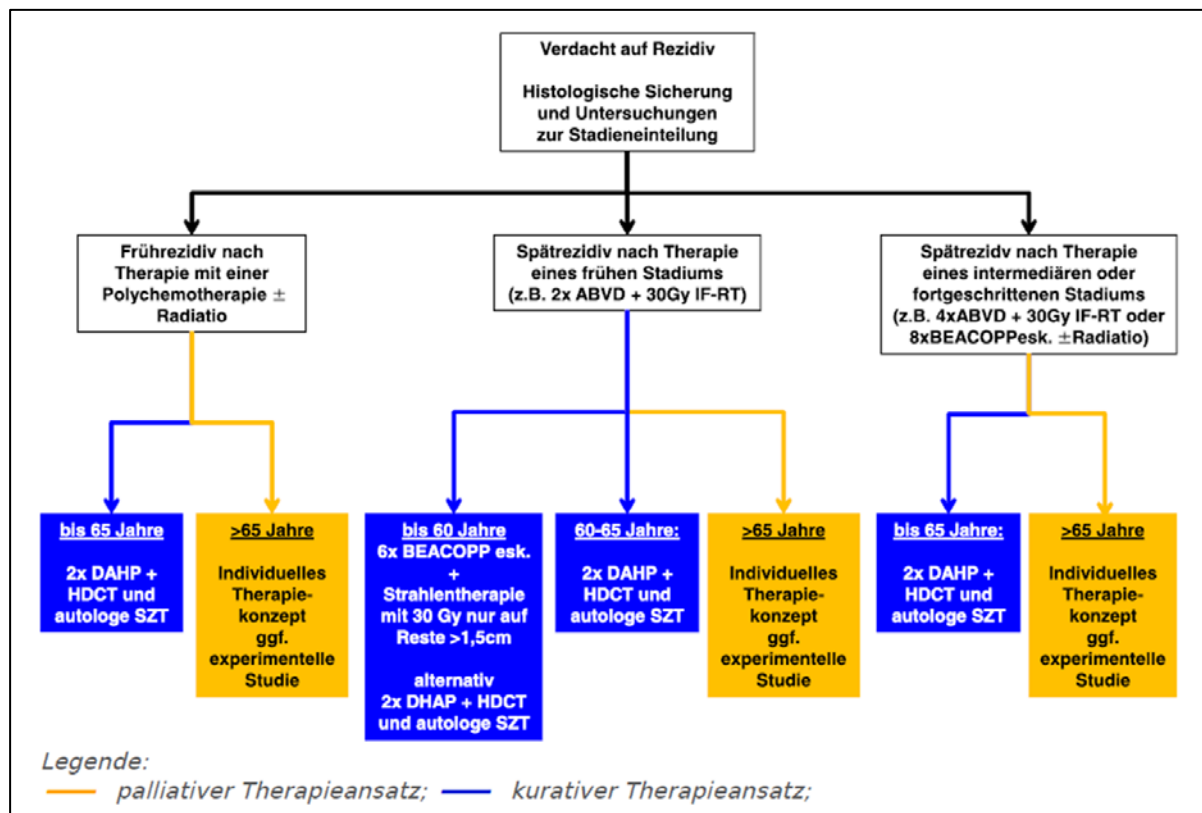


Abbildung 6: Zweitlinientherapie für Patienten mit rezidiviertem Hodgkin Lymphom

Referenz: (22)

ABVD: Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; BEACOPP: Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin (Adriamycin), Cyclophosphamid, Vincristin (Oncovin), Procarbazine, Prednison; DHAP: Dexamethason, hochdosierte Cytarabin, Cisplatin; Gy: Gray; HDCT: Hochdosischemotherapie; IF-RT: Involved-Field Radiation Therapy; SZT: Stammzelltransplantation

Risikofaktoren, die den Therapieerfolg nach ASCT beeinflussen

Der Behandlungserfolg der Zweitlinientherapie mit HDCT gefolgt von ASCT kann durch das Vorliegen von Risikofaktoren vor der ASCT beeinträchtigt werden. Der Einfluss verschiedener Faktoren, u. a. Tumoraggressivität, Ausbreitungsgrad und etwaige Begleiterkrankungen des Patienten auf die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs nach ASCT werden diskutiert. Bislang besteht jedoch kein Konsens bzgl. der zur Bestimmung einer

Population mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko zu verwendenden Faktoren. In der Leitlinie des NCCN (Stand 3.2016) wird Patienten mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT bereits bei Vorliegen von drei Risikofaktoren – primär refraktäre Erkrankung, Extranodalbefall oder Rezidiv < 12 Monate nach Erstlinientherapie – eine Konsolidierungstherapie mit Brentuximab Vedotin empfohlen (21). Das Vorhandensein von mindestens einem der drei Risikofaktoren war auch Voraussetzung für den Einschluss von Patienten in die AETHERA-Studie. Weitere Risikofaktoren, die mit einem verminderten Ansprechen, progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) in Verbindung gebracht werden, sind in Tabelle 3-4 dargestellt.

Tabelle 3-4: Risikofaktoren mit negativem Einfluss auf den Therapieerfolg nach ASCT

Quelle (Anzahl Patienten)	Extranodalbefall	Frühe Rezidive ≤ 3 Monate/ Primär refraktäre Erkrankung ^a	Early relapse (CR: 3 m – 12 m)	B-Symptome im Rezidiv	Chemosensitivität ^c nach Salvage- Therapie / FDG-PET Positivität	Alter	Mehr als 2 vorangegangene Therapieregime	Ann-Arbor-Stadium IV	ECOG ≥ 1	Bulky disease ≥ 5 cm / MMR ≥ 0.33
Reece et al. 1994 (N = 58)			X							
Moskowitz et al. 2001 (N = 65)	X		X	X						
Sureda et al. 2001 (N = 494)							X			
Moskowitz et al. 2004 (N = 75)					X					
Sureda et al. 2005 (N = 357)	X	X	X		X					
Majhail et al. 2006 (N = 141)		X		X	X					
Akhtar et al. 2010 (N = 58)			X	X						
Josting et al. 2010 (N = 241)			X	X	X			X		
Smeltzer et al. 2011 (N = 46)					X					
Smith et al. 2011 (N = 214)	X									X
Abdel-Rahman et al. 2012 (N = 63)							X			
Devillier et al. 2012 (N = 111)					X					
Greaves et al. 2012 (N = 103)			X							
Biswas et al. 2012 (N = 66)				X						
Cocorocchio et al. 2013 (N = 97)					X					
Hahn et al. 2013 (N = 728)	X				X		X ^d			
Martinez et al. 2013 (N = 511)		X				X		X		X
Moskowitz et al. 2015 (N = 329)	X	X	X							
Bröckelmann et al. 2015 (N = 1.046)		X			X			X	X	X

Quelle (Anzahl Patienten)	Extranodalbefall	Frühe Rezidive ≤ 3 Monate/ Primär refraktäre Erkrankung ^a	Early relapse (CR: 3 m – 12 m)	B-Symptome im Rezidiv	Chemosensitivität ^c nach Salvage- Therapie / FDG-PET Positivität	Alter	Mehr als 2 vorangegangene Therapieregime	Ann-Arbor-Stadium IV	ECOG ≥ 1	Bulky disease ≥ 5 cm / MMR ≥ 0.33
<p>a: Primär refraktär ist definiert als ein r/r ≤ 3 Monaten. b: Early relapse ist definiert als ein Rezidiv im Monat 3–12 nach Erstlinientherapie. c: Chemosensitivität nach Salvage / FDG-PET Positivität d: Multiple Rezidive</p> <p>ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; CR: komplette Remission; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FDG-PET: Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie; MMR: Mediastinales Massenverhältnis</p> <p>Referenzen: eigene Darstellung nach eigener Recherche (25, 31-48)</p>										

Chemosensitivität der Erkrankung

Die Chemosensitivität der Erkrankung ist wichtig für den Therapieerfolg, denn Patienten, die nicht gut auf eine Chemotherapie ansprechen, weisen insgesamt einen schlechteren Therapieverlauf auf (25, 31, 34-36, 38, 40, 44, 47).

- Ansprechen auf Salvage-Chemotherapie vor ASCT:** Chemosensitivität auf die Induktionstherapie ist ein wichtiger Faktor für den Therapieerfolg nach ASCT. So zeigte sich, dass zum Zeitpunkt der ASCT chemosensitive Patienten ein fünffach besseres Gesamtüberleben haben als jene, die initial nicht angesprochen haben (RR 5,3; 95%-KI [3,1; 9,1]; $p < 0,01$) (34). Auch die Studie von Sureda et al. zeigte ein vermindertes Ansprechen auf die Therapie, wenn das initiale Ansprechen der Patienten geringer als 12 Monate war (RR 2,43; 95%-KI [1,13; 5,23]; $p = 0,022$) (31). Eine weitere prospektive Studie (N = 64) belegte eine schlechtere Prognose in Bezug auf das ereignisfreie- (EFS), progressionsfreie- (PFS) und Gesamtüberleben (OS) bei vorliegender Chemosensitivität vor ASCT (42). Die Vergleiche von 10-Jahres-Ergebnissen zwischen chemoresistenten und chemosensitiven Patienten belegten die Wichtigkeit des Ansprechens: EFS: 17,3 vs. 60,4% ($p < 0,001$); PFS: 23,0 vs. 61,4% ($p = 0,001$) und OS: 17,0 vs. 66,0% ($p < 0,0001$). Auch Corocchio et al. 2013 bestätigten diese Ergebnisse in einer Studie mit 97 Patienten: Chemosensitivität nach Salvage-Chemotherapie war mit einem 5-Jahres-PFS bei 81% (Patienten mit vollständigem Ansprechen [complete remission, CR]) verglichen mit 29% (Patienten mit partiellem Ansprechen [partial response, PR] / Krankheitsstabilisierung [stable disease, SD]) bei chemosensitiven signifikant Patienten erhöht. Auch das 5-Jahres-OS war bei chemosensitiven Patienten deutlich verlängert, wenn sie ein CR hatten: 85% versus 43% bei Patienten mit PR/SD ($p = 0,01$) (35).

- **Refraktäre Erkrankung vor ASCT:** Eine refraktäre Erkrankung zum Zeitpunkt der ASCT wurde in einer Studie mit 141 HL-Patienten als Risikofaktor für ein schlechteres PFS identifiziert. Patienten mit einer Resterkrankung hatten ein 2,5-fach erhöhtes Risiko für ein Therapieversagen (in Bezug auf das PFS) im Vergleich zu denjenigen, die vor der ASCT in Remission waren (RR 2,3; 95%-KI [1,1; 4,8]; $p = 0,03$) (38). Diese Ergebnisse wurden in einer weiteren Studie bestätigt, bei der eine refraktäre Erkrankung den Therapieerfolg in Bezug auf vollständiges Ansprechen signifikant reduzierte (RR 3,52; 95%-KI [1,27; 9,68]; $p = 0,015$) (31).
- **FDG-PET-Positivität vor ASCT:** Für die Erfassung des Ansprechens auf die Therapie nach ASCT wurde die Fluordesoxyglucose (FDG)-PET als prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben verwendet. Bei 46 Patienten mit einem positiven FDG-PET-Befund vor ASCT wurde ein 3-Jahres-Gesamtüberleben von 64% beschrieben. Im Vergleich hierzu betrug das 3-Jahres-Gesamtüberleben 91% bei Patienten mit einem FDG-PET-negativen Befund. Eine multivariate Analyse erfasste den prognostischen Wert in Bezug auf das ereignisfreie Überleben (Hazard Ratio [HR]: 3,2; 95%-KI [1,1; 9,0]; $p = 0,03$) (44). In einer Analyse von Cocorocchio et al. lagen Ergebnisse von 40 Patienten vor, für die vor ASCT ein FDG-PET Status ermittelt worden ist. Es zeigte sich ein 5-Jahres-PFS von 79% bei FDG-PET-negativen Patienten verglichen mit 43% bei FDG-PET-positiven Patienten ($p < 0,01$); ebenso lag das 5-Jahres-OS dieser Patienten bei 92% (FDG-PET-negativ) verglichen mit 43% (FDG-PET-positiv) ($p < 0,01$) (35).

Anzahl an vorangegangenen Therapieregimes (≤ 2 oder > 2)

Die Anzahl an Therapieregimes beeinflusst den Therapieerfolg nachhaltig (32, 34, 39, 46). Eine Untersuchung der Anzahl an vorhergehenden Therapien zeigt, dass weniger als drei Vortherapien mit einem besseren Überleben assoziiert sind. So lag das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei Patienten, die ≤ 2 vorhergehende Therapien hatten, bei 58%, hingegen bei Patienten mit > 2 vorhergehenden Therapien bei 41%; (RR 1,8; 95%-KI [1,1; 3,1]) (38). Diese Ergebnisse wurden durch eine andere Studie bestätigt (46). Bei 494 Patienten zeigte sich ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Gesamtüberleben, wenn Patienten nur eine Therapielinie oder mehr als zwei erhalten hatten (RR 2,58; 95%-KI 1,49; 4,46; $p = 0,0007$). Abdel-Rahman et al. 2012 zeigte ebenfalls ein signifikant verschlechtertes Gesamtüberleben bei Patienten, die mehr als zwei Therapielinien erhalten hatten (73% vs. 43%, $p = 0,049$) (32).

Dauer des initialen Therapieansprechens

- **Primär refraktär (r/r ≤ 3 Monate nach Therapie)/ frühe Rezidive:** Eine primär refraktäre Erkrankung bzw. ein frühes Rezidiv beeinflussen den Therapieerfolg negativ (31, 34, 38, 39, 41). Auftreten von frühen Rezidiven wurde u. a. von Josting et al. als Risikofaktor für ein schlechteres progressionsfreies Überleben gezeigt. Patienten mit frühen Rezidiven hatten ein 70% erhöhtes Risiko für ein Therapieversagen im Vergleich zu Patienten ohne diesen Risikofaktor (HR 1,7; 95%-KI [1,1; 2,7]; $p = 0,02$) (25).

- **Early relapse zwischen 3 und 12 Monaten nach Erstlinientherapie:** Der Einfluss eines Rezidivs zwischen Monat 3 und Monat 12 nach Erstlinientherapie wurde in diversen Studien analysiert (25, 31, 33, 37, 41-43). In einer Analyse von 511 Patienten, die nach einer ASCT ein Rezidiv erlitten, wurde das Auftreten eines frühen Rezidivs (< 6 Monate) als Risikofaktor für den Therapieerfolg identifiziert (RR 1,5; 95%-KI [1,2; 1,9]; $p < 0,001$) (39). In 103 Patienten zeigte sich ein signifikanter Nachteil im OS zwischen Patienten, welche < 12 Monate nach Therapieabschluss (OS: 50%) rezidierten und jenen die ein spätes Rezidiv erlitten (OS: 73%), $p = 0,012$ (37). Auch eine weitere Analyse mit 58 HL-Patienten bestätigte diese Ergebnisse. Ein vollständiges Ansprechen unter einem Jahr war in dieser Studie ein unabhängiger Risikofaktor für ein verschlechtertes PFS (RR 4,71; 95%-KI [1,4; 20,5]; $p = 0,016$).

Krankheitslast vor der Salvage-Therapie

- **Extranodalbefall:** Als Extranodalbefall wird die Ausbreitung eines Lymphoms verstanden, die über das lymphatische System (Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyer-Rachenring, Blinddarm, Peyer-Plaques) hinausgeht (1, 14, 22). Dieser Risikofaktor wird international als Herausforderung in der Diagnostik betrachtet, denn unterschiedliche histologische Typen und die klinische Bildgebung beinhalten Unschärfen für eine sichere Diagnose (35, 49). Extranodalbefall kann den Therapieerfolg negativ beeinflussen (31, 41, 42, 45, 47). Im Rahmen einer Studie konnte gezeigt werden, dass mehr als ein befallenes Areal außerhalb der Lymphknoten zum Zeitpunkt der ASCT mit einer signifikant reduzierten Ansprechrate einhergeht (RR 2,68; 95%-KI [1,19; 6,03]; $p = 0,017$) (31). Auch verbesserte sich das 5-Jahres-Überleben deutlich bei Patienten ohne Extranodalbefall zum Zeitpunkt der ASCT verglichen mit Patienten mit mehr als zwei befallenen Arealen ($p = 0,007$) (31). Auch weitere Analysen bestätigten den prädiktiven Wert von Extranodalbefall beim HL (39, 50).
- **Ann-Arbor-Stadium zum Zeitpunkt der Diagnose:** Ein fortgeschrittenes Ann-Arbor-Stadium (III-IV) zum Zeitpunkt der Diagnose wurde in zwei unabhängigen Studien als Risikofaktor für den Therapieerfolg identifiziert (HR 1,7; 95%-KI [1,0; 2,7] (25) und RR 1,6; 95%-KI [1,6; 2,1] (39). Auch Bröckelmann et al. identifizierte das Ann-Arbor-Stadium in einer retrospektiven Analyse als Risikofaktor (34).
- **Bulky Disease und großer Mediastinaltumor zum Zeitpunkt der Salvage-Therapie:** Eine Tumormasse ≥ 5 cm war ein Risikofaktor für den Therapieausgang in Bezug auf das 5-Jahres-PFS (HR 1,60; 95%-KI [1,11; 2,30]; (34) und RR 1,80; 95%-KI [1,6; 2,1]) (39).

B-Symptome

Das Vorliegen von B-Symptomen wird nicht nur zur Einteilung in die Erkrankungsstadien verwendet, sondern korreliert als Risikofaktor auch mit dem Therapieerfolg. So war das Risiko eines Therapieversagens bei Patienten mit B-Symptomen im Vergleich zu Patienten ohne B-Symptome deutlich erhöht (25, 33, 38, 42, 48). Das Vorliegen von B-Symptomen

führte nach Ergebnissen einer multivariaten Analyse zu einem verringerten PFS (RR 2,1; 95%-KI [1,3; 3,4] und RR 1,7; 95%-KI [1,1; 2,7]) (25, 38).

In dem von Moskowitz et al. entwickelten prognostischem Modell waren drei Risikofaktoren (B-Symptome vor Salvage-Chemotherapie, Extranodalbefall vor Salvage-Chemotherapie und vollständiges Ansprechen unter einem Jahr) unabhängig voneinander mit einem negativen prognostischen Wert für das ereignisfreie Überleben (EFS) verbunden. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 43 Monaten lag das EFS bei 65 analysierten Patienten mit 0, 1 oder 2 Risikofaktoren bei 83%, 27% und 10% ($p < 0,001$) und die OS-Rate bei 90%, 57% und 25% ($p < 0,001$) (42). Diese Ergebnisse wurden auch von Smith et al. 2011 bestätigt.

Es liegen auch andere Risikofaktoren vor, welche den Therapieausgang verschlechtern, wie zum Beispiel: ECOG ≥ 1 , Anämie zum Zeitpunkt des Rezidivs, ein niedriger Albuminspiegel, Lymphozytopenie und ein Alter ≥ 45 Jahren (23, 25, 34).

Anzahl der Risikofaktoren

Trotz kontroverser Auffassungen über die Relevanz der unterschiedlichen Risikofaktoren zeigen multivariate Analysen ein schlechteres Gesamtüberleben bei Patienten mit mindestens zwei Risikofaktoren. Die Analyse von Martinez et al. 2013 zeigte einen Unterschied von 50% im 5-Jahres-Überleben zwischen Patienten ohne Risikofaktoren und jenen mit ≥ 2 Risikofaktoren (siehe Abbildung 7) (39). In unterschiedlichen Analysen konnte dieser Effekt sowohl für das progressionsfreie Überleben als auch für das Gesamtüberleben gezeigt werden (25, 31, 38, 41). Smith et al. zeigte bei 264 Patienten, dass mit erhöhter Anzahl an Risikofaktoren (Extranodalbefall oder Bulky disease) ein vermindertes EFS und OS einhergeht: das 6-Jahres-EFS lag bei Patienten mit 0, 1 oder 2 Risikofaktoren bei 65%, 47% und 24% und das OS bei 81%, 55% und 27% (45).

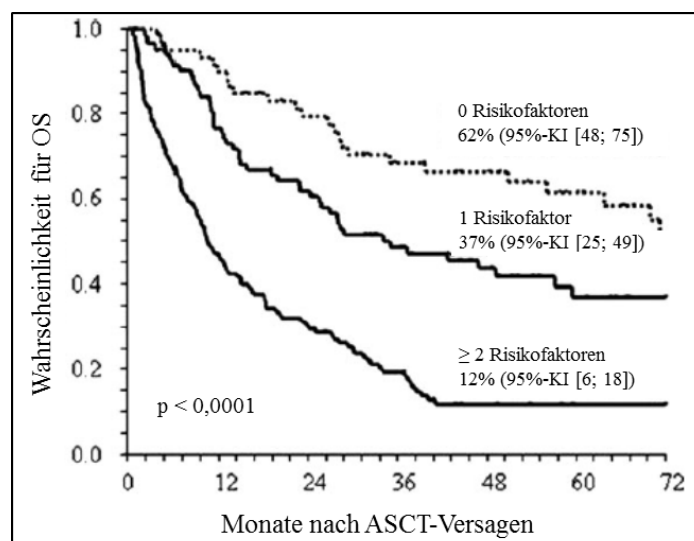


Abbildung 7: OS nach ASCT-Versagen sinkt mit zunehmender Anzahl an Risikofaktoren

Referenz: modifiziert nach (39)

ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben

Auch die AETHERA-Studie belegte diese relevanten Aspekte und zeigte für Patienten mit mindestens zwei prä-definierten Risikofaktoren einen Vorteil der Konsolidierungstherapie mit Brentuximab Vedotin in Bezug auf das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu Placebo (41).

Therapieoptionen nach Zweitlinientherapie

Die Patienten, die nicht auf eine ASCT ansprechen, haben nach Ergebnissen zweier Meta-Analysen eine deutlich schlechtere Prognose als jene, die ansprechen (51, 52). Diesen Patienten stehen bei einem erneuten Progress des Lymphoms in Abhängigkeit der individuellen Transplantierbarkeit verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung, die sich hinsichtlich Intensivität, Invasivität, Sicherheit und Kosten unterscheiden. Die in der deutschen S3-Leitlinie Hodgkin Lymphom genannten Therapieoptionen umfassen (1):

- Für junge Patienten, die eine aggressive Therapie tolerieren können: Eine erneute ASCT im Fall einer sehr langen Remission nach der ersten ASCT, oder eine allogene SCT mit dosisreduzierter oder myeloablativer Konditionierung. Keine dieser Optionen wurde bislang prospektiv randomisiert getestet. Der Einfluss auf das Überleben der Patienten ist bislang unbekannt.
- Für Patienten, die nicht transplantiert werden können: Palliative Mono- oder Kombinationschemotherapie, Radiotherapie bei lokalisiertem Residualtumor oder BSC, wie z. B. eine adäquate Schmerztherapie (1).

Seit der Marktzulassung von Brentuximab Vedotin im Jahre 2012 steht für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem CD30+ HL nach einer ASCT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt, eine weitere Behandlungsalternative mit Heilungspotenzial zur Verfügung (1, 53). Diese Therapieoption ist in internationalen Leitlinien etabliert und wird u. a. in der deutschen S3-Leitlinie für die Behandlung des rezidivierten und refraktären Hodgkin Lymphoms nach ASCT empfohlen (1, 21, 26). Brentuximab Vedotin (BV) als zielgerichtete Chemotherapie übertraf die Erwartungen hinsichtlich der Wirksamkeit. Bislang standen Patienten, die nach einer ASCT ein Rezidiv oder eine Progression hatten lediglich palliative Therapieoptionen zur Verfügung.

In der einarmigen Zulassungsstudie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00848926; Datum der Zulassungserteilung: 25. Oktober 2012) für ADCETRIS[®] wurde bei 102 HL-Patienten, die nach der ASCT ein zweites Rezidiv des Lymphoms erlitten hatten, unter BV eine Ansprechrate von 75% und ein Anteil Patienten mit kompletter Remission von 34% beobachtet (54, 55). Die aktualisierten 5-Jahres-Überlebensdaten bei einer Nachbeobachtung von mehr als 60 Monaten wurden von Chen et al. bei der American Society of Hematology (ASH) – Konferenz in Orlando (2015) präsentiert (53). Die mediane Nachbeobachtungszeit für alle eingeschlossenen Patienten betrug 35,1 Monate. Das Gesamtansprechen der Patienten lag bei der Therapie mit Brentuximab Vedotin bei 72% mit einer 96%-igen Krankheitskontrolle (definiert als vollständiges oder partielles Ansprechen oder stabile Erkrankung). Die mediane Ansprechdauer der Patienten mit vollständigem Ansprechen (34

Patienten, 33% aller eingeschlossenen Patienten) wurde noch nicht erreicht. Das geschätzte 5-Jahres-Gesamtüberleben nach Therapie mit Brentuximab Vedotin lag bei 41% (95%-KI [31; 51]), wobei die mediane Überlebensdauer 40,5 Monate (95%-KI [28,7; 61,9]) betrug. Auftretende Nebenwirkungen mit Brentuximab Vedotin sind überwiegend reversibel, so waren periphere Neuropathien, die häufigste Nebenwirkung von Brentuximab Vedotin, nach 24 Monaten bereits bei 80%, nach fünf Jahren sogar bei 88% aller Patienten verbessert. Diese Daten legen nahe, dass etwa ein Drittel der in die Studie eingeschlossenen Patienten nach fünf Jahren durch die Behandlung mit Brentuximab Vedotin als geheilt betrachtet werden kann (56).

Für die vorliegende Indikationserweiterung für erwachsene Patienten mit einem CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT existieren bislang keine Therapieoptionen. Brentuximab Vedotin ist das erste zugelassene und effektive Arzneimittel für die Konsolidierungstherapie von klassischen HL-Patienten nach einer ASCT (siehe Abschnitt 3.2.2).

Charakterisierung der Zielpopulation

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf den Wirkstoff Brentuximab Vedotin als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem CD30+ HL und erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT. Die Zulassung in diesem Anwendungsgebiet wurde am 24. Juni 2016 auf Grundlage der zulassungsbegründenden randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten AETHERA-Studie erteilt (57). Die AETHERA-Studie ist weltweit die erste randomisierte kontrollierte Studie (RCT, randomized controlled trial) die den Einfluss von Risikofaktoren vor der ASCT auf den Therapieerfolg analysiert.

Im nationalen und internationalen Kontext herrscht, wie im oberen Teil des Abschnitts 3.2.1 beschrieben, kein Konsens über die zur Bestimmung einer Population mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko zu verwendenden Risikofaktoren, die entsprechende Patientenpopulation wird von verschiedenen Studiengruppen unterschiedlich definiert. In der AETHERA-Studie wurden die folgenden Risikofaktoren für ein erhöhtes Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT analysiert:

- Rezidiv innerhalb von < 12 Monaten oder refraktär nach Erstlinientherapie,
- bestes klinisches Ansprechen (partiell oder Krankheitsstabilisierung) auf die letzte Salvage-Chemotherapie,
- Extranodalbefall im Rezidiv,
- B-Symptome im Rezidiv,
- zwei oder mehr vorausgegangene Salvage-Chemotherapien.

Die Fachinformation führt in Abschnitt 5.1 zur Zielpopulation weiterhin aus: Bei Patienten mit nur einem Risikofaktor für Rezidiv oder ist basierend auf den aktuellen Daten der AETHERA-Studie kein Nutzen in Bezug auf PFS oder OS nachweisbar (57). Dieses betrifft etwa 15% der AETHERA-Studienpopulation. Aufgrund der geringen Fallzahl an Patienten

mit nur einem Risikofaktor und der daraus resultierenden geringen Anzahl an Ereignissen ist bislang keine belastbare Aussage für diese Patientengruppe möglich.

Die Charakterisierung der Zielpopulation und die Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens in der vorliegenden Indikationserweiterung erfolgt unter folgender Prämisse: Gemäß den in der AETHERA-Studie verwendeten Definitionen profitieren Patienten bei Vorliegen von mindestens zwei Risikofaktoren von der Konsolidierungstherapie im Anwendungsgebiet (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) (57). Die AETHERA-Studie ist weltweit die erste RCT, die nach den höchsten Gütekriterien der evidenz-basierten Medizin durchgeführt wurde, um den Einfluss bestimmter Risikofaktoren im vorliegenden Indikationsgebiet zu erfassen. Demnach ist das Vorliegen von mindestens zwei Risikofaktoren hinreichend, um von der Konsolidierungstherapie mit Brentuximab Vedotin zu profitieren. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass zukünftig neu generierte Evidenz zeigen wird, dass auch Patienten mit nur einem Risikofaktor von der Therapie profitieren. Weiterhin ist zu beachten, dass eine andere Kombination oder die Wahl anderer Risikofaktoren einen anderen Einfluss auf die Patienten in diesem Anwendungsgebiet haben können.

Das Ausmaß des Zusatznutzens für die vorliegende Indikationserweiterung von Brentuximab Vedotin wird demnach in Modul 4C sowohl anhand der Ergebnisse für Patienten mit mindestens zwei Risikofaktoren als auch für die Gesamtpopulation der AETHERA-Studie präsentiert.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Im Gegensatz zu den ausgezeichneten Überlebensraten in der Erstlinientherapie, die nach fünf Jahren sogar in fortgeschrittenen Stadien bei 80% bis 90% liegen können, weisen Patienten, bei denen nicht nur die Erstlinientherapie, sondern auch die Zweitlinientherapie versagt, eine deutlich schlechtere Prognose auf. Von den Patienten, die nach der Erstlinientherapie ein Rezidiv oder eine Krankheitsprogression entwickeln (10-20%) erleidet etwa jeder Zweite nach ASCT einen weiteren Rückfall (siehe auch Abschnitt 3.2.3) (1, 25, 28, 30, 31, 58-60). Für diese Patienten verschlechtert sich die Prognose dramatisch; ab dem Progressionszeitpunkt ist die mediane Lebenserwartung nur noch 1,3 Jahre und die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt weniger als 20% (60, 61). Sprechen Patienten nicht auf eine ASCT an, zeigt sich dies in den meisten Fällen frühzeitig nach der Behandlung. So treten 71% der Rezidive oder Progression bei HL-Patienten innerhalb eines Jahres auf; innerhalb von zwei Jahren nach der ASCT werden 91% der Ereignisse beobachtet (1, 38, 61).

Die niedrigen Ansprechraten in der zweiten Therapielinie verdeutlichen den hohen therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet und zeigen eine Lücke im therapeutischen Repertoire auf, die durch neue Arzneimittel geschlossen werden kann. Aus diesem Grund wurde Brentuximab Vedotin gezielt für die Patientengruppe mit einem erhöhten Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT im Studienprogramm untersucht.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Brentuximab Vedotin

Für HL-Patienten mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT besteht ein hoher Bedarf an einer effektiven Therapie welche die erreichte Remission der ASCT möglichst lange erhält. Patienten sind meist jung und im arbeitsfähigen Alter, so dass das kurative Ziel einer ASCT gerade bei Vorhandensein von Risikofaktoren wenn irgend möglich angestrebt werden sollte. Brentuximab Vedotin ist die erste zugelassene medikamentöse Therapie zur Behandlung von Patienten mit CD30+ Hodgkin Lymphom und erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT. Für Patienten in diesem Anwendungsgebiet gibt es bisher keine allgemein anerkannte, effektive und nebenwirkungsarme Behandlungsmöglichkeit mit kurativem Potential.

In der AETHERA-Zulassungsstudie wurden 329 Patienten mit einem erhöhten Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach autologer Stammzelltransplantation entweder mit Brentuximab Vedotin oder mit Placebo behandelt. Das Rezidiv- oder Progressionsrisiko der Patienten wurde anhand einer Auswahl der nachfolgenden Risikofaktoren bewertet (siehe auch „Charakterisierung der Zielpopulation“):

- Rezidiv innerhalb von < 12 Monaten oder refraktär nach Erstlinientherapie,
- bestes klinisches Ansprechen (partiellies Ansprechen oder Krankheitsstabilisierung) auf die letzte Salvage-Chemotherapie,
- Extranodalbefall im Rezidiv,
- B-Symptome im Rezidiv,
- zwei oder mehr vorausgegangene Salvage-Chemotherapien.

Die für den Studieneinschluss ausgewählten Risikofaktoren werden ebenfalls im internationalen Forschungsumfeld verwendet, so dass eine hinreichende Repräsentativität der Studienpopulation für die Zielpopulation gewährleistet ist. Wenngleich die zum Einschluss in die AETHERA-Zulassungsstudie geeigneten Patienten mindestens einen der oben genannten Faktoren aufwiesen, konnten in dieser kleinen Patientenpopulation nicht alle möglichen Risikofaktoren (siehe vorherigen Abschnitt) bei Studieneinschluss berücksichtigt werden, da eine Studie mit den höchsten Evidenzansprüchen sonst nicht hätte durchgeführt werden können.

Für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt es derzeit keine zugelassene Behandlungsmöglichkeit mit kurativem Potential. Das Therapieziel der Konsolidierungstherapie mit Brentuximab Vedotin bei Patienten mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT besteht darin, das Gesamtüberleben der Patienten zu erhöhen, indem das Ansprechen auf die ASCT verbessert wird (41). Brentuximab Vedotin füllt diese

therapeutische Lücke, indem die Rate kompletter Remissionen nach ASCT und des progressionsfreien Überlebens signifikant verbessert wird. Dabei wird ein Erhalt der Lebensqualität erreicht und es besteht ein akzeptables Sicherheitsprofil mit guter Verträglichkeit für den Patienten. (41, 62).

Mit der AETHERA-Studie konnte im Rahmen einer RCT gezeigt werden, dass der therapeutische Bedarf effektiv gedeckt werden kann (die den Aussagen zugrunde liegende Evidenz für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren findet sich in Modul 4C des Nutzendossiers):

- Brentuximab Vedotin verlängert signifikant das progressionsfreie Überleben (PFS, Primärparameter) (IRF bewertet: HR 0,49; 95%-KI [0,34; 0,71], $p = 0,0001$; INV bewertet: HR 0,41; 95%-KI [0,29; 0,58]; $p < 0,0001$).
- Brentuximab Vedotin verlängert signifikant die Zeit bis zur Tumorprogression (TTP) (HR 0,47; 95%-KI [0,32; 0,68]; $p < 0,0001$).
- Brentuximab Vedotin verlängert signifikant die Zeit bis zum Therapieversagen (TTTF). Die mediane TTTF betrug unter Behandlung mit Brentuximab Vedotin 11,6 Monate im Vergleich zu 6,2 Monaten unter Behandlung mit PCB (HR 0,72; 95%-KI [0,53; 0,96]; $p = 0,0240$).
- Brentuximab Vedotin verlängert signifikant die Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (TTNT) (HR 0,37; 95%-KI [0,25; 0,53]; $p < 0,0001$).
- Die mediane Zeit bis zum Auftreten von B-Symptomen (TTBS) wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (HR 0,79; 95%-KI [0,42; 1,47]; $p = 0,4545$). Brentuximab Vedotin verlängert signifikant die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des B-Symptoms Fieber (HR 0,34; 95%-KI [0,12; 0,96]; $p = 0,0324$) und Nachtschweiß (HR 0,36; 95%-KI [0,15; 0,89]; $p = 0,0215$).
- Brentuximab Vedotin verlängert signifikant die Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (TTAllo) (HR 0,41; 95%-KI [0,20; 0,85]; $p = 0,0129$), die mediane Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

Die nachfolgende Abbildung zeigt die um Brentuximab Vedotin-Konsolidierungstherapie ergänzten Therapieoptionen für Patienten mit einem klassischen Hodgkin Lymphom.

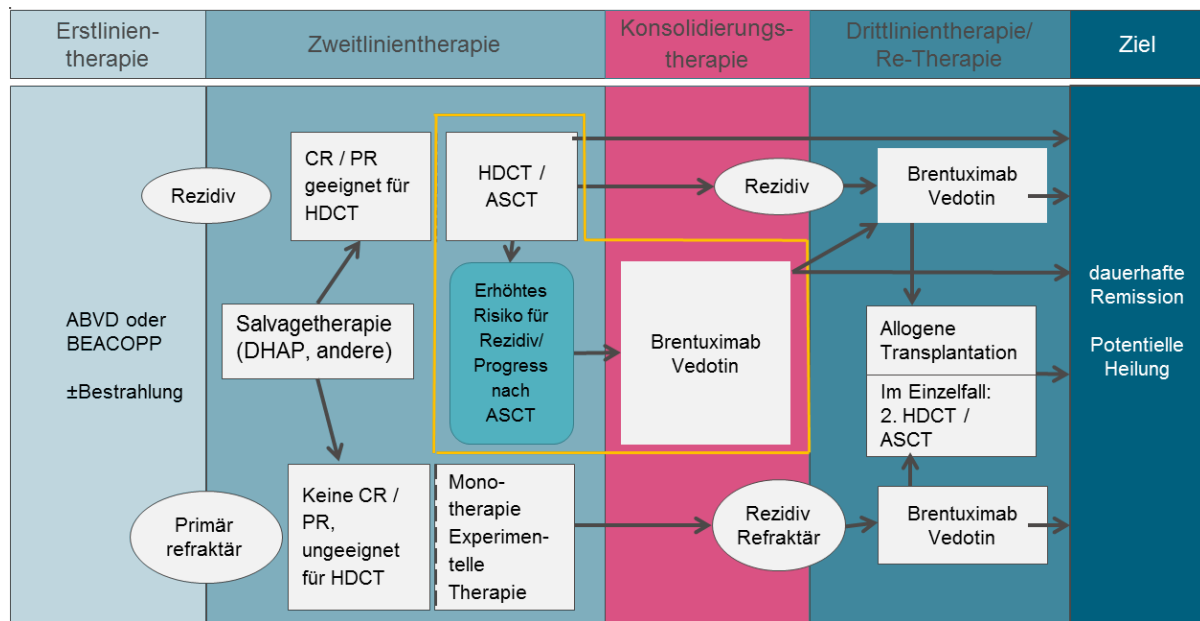


Abbildung 8: Brentuximab Vedotin im Therapiealgorithmus des klassischen HL

Referenz: eigene Darstellung modifiziert nach aktuellen Therapieempfehlungen aus (1, 21, 63) sowie NCIC: <http://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/adult-hodgkin-treatment-pdq#section/362>

ABVD: Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; BEACOPP: Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin (Adriamycin), Cyclophosphamid, Vincristin (Oncovin), Procarbazine, Prednison; CR: Vollständiges Ansprechen; DHAP: Dexamethason, hochdosiertes Cytarabin, Cisplatin; HDCT: Hochdosischemotherapie; PR: Partielles Ansprechen

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf den Wirkstoff Brentuximab Vedotin als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem CD30+ HL und erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT (57).

Spezifische Daten für Deutschland zur Inzidenz und Prävalenz von erwachsenen Patienten mit einem CD30+ HL und einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Rezidivs oder einer Progression nach ASCT sind nicht publiziert. Aufgrund des Fehlens eines deutschlandweiten Studienregisters, welches Patientencharakteristika, Therapieformen und Erfolge oder

Rückfälle der Therapie erfasst, müssen Prävalenz und Inzidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet C von Brentuximab Vedotin aus verschiedenen publizierten Quellen hergeleitet und darauf aufbauend Annahmen zur Prävalenz und Inzidenz der Zielpopulation getroffen werden.

Prävalenz und Inzidenz des Hodgkin Lymphoms in Deutschland

Epidemiologische Daten für Krebserkrankungen werden in Deutschland anonymisiert durch epidemiologische Landeskrebsregister der einzelnen Bundesländer erhoben und anschließend vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) auf Bundesebene zusammengeführt. Das Ziel des ZfKD ist es „[...] der wissenschaftlichen Forschung zuverlässige Daten zu Krebserkrankungen zur Verfügung zu stellen [...]“ (siehe www.krebsdaten.de). Die aktuellsten verfügbaren Daten für das Hodgkin Lymphom stammen aus dem Jahr 2012 und können über das ZfKD ebenfalls unter www.krebsdaten.de abgerufen werden. Darüber hinaus fasst die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) epidemiologische Daten in einem GEKID-Atlas zur Inzidenz bzw. Mortalität auf Bundesländerebene für 25 festgelegte Tumorarten zusammen. Die Daten, unterteilt nach Geschlecht, sind unter <http://www.gekid.de/> abrufbar; aktuellste Daten liegen ebenfalls aus 2012 vor. Es können sowohl altersstandardisierte Raten (pro 100.000 Personen pro Jahr, altersstandardisiert auf den Europastandard) und absolute Erkrankungszahlen abgerufen werden. Die Ergebnisse des GEKID und des ZfKD des RKI erscheinen alle zwei Jahre in der Publikation „Krebs in Deutschland“ (3). Die aktuellste Version der Publikation basiert auf dem Datenstand von 2011/2012 und enthält Hochrechnungen zu 2016. Aggregierte und bundesweit hochgerechnete Werte für die Prävalenz und Inzidenz von Patienten mit einem Hodgkin Lymphom werden im Folgenden dargestellt.

Hodgkin Lymphome gehören zu den seltenen Krebserkrankungen. Nach aktuellen Daten des RKI erkrankten im Jahr 2012 in Deutschland etwa 2.230 Menschen am HL (3). Davon waren 1.240 Männer und 990 Frauen betroffen (siehe Tabelle 3-5). Die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate nach Europastandard lag in demselben Jahr bei 2,9 erkrankten Männern und 2,3 erkrankten Frauen pro 100.000 Einwohner; die prognostizierte Inzidenzrate für 2016 liegt bei 2.400 (1.300 Männer und 1.100 Frauen), was eine geringe Steigerung darstellt. Im Jahr 2012 betrug die 5-Jahres-Prävalenz bei Männern ca. 5.200 und bei Frauen ca. 4.100 (alle Altersstufen; siehe Tabelle 3-5) (3).

Tabelle 3-5: Epidemiologische Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C81

	2011		2012		Prognose für 2016	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	1.260	970	1.240	990	1.300	1.100
Rohe Erkrankungsrate ^a	3,2	2,4	3,2	2,4	3,2	2,5
Standardisierte Erkrankungsrate ^{a, b}	3,0	2,2	2,9	2,3	2,9	2,4
Mittleres Erkrankungsalter ^c	45	44	46	41		
Sterbefälle	194	141	219	158		

	2011		2012		Prognose für 2016	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Rohe Sterberate ^a	0,5	0,3	0,6	0,4		
Standardisierte Sterberate ^{a, b}	0,3	0,2	0,4	0,2		
5-Jahres-Prävalenz	5.200	4.000	5.200	4.100		
Absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2011–2012) ^d			80 (60–87)	83 (68–93)		
Relative 5-Jahres-Überlebensrate (2011–2012) ^d			84 (63–91)	86 (72–97)		
Absolute 10-Jahres-Überlebensrate (2011–2012) ⁴			73	76		
Relative 10-Jahres-Überlebensrate (2011–2012) ⁴			80	81		

a: je 100.000 Personen; b: altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung; c: Median; d: in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

ICD: International Classification of Diseases and Related Health Problems; RKI: Robert Koch-Institut

Referenz: RKI 2015 (3)

Gemäß den aktuellen Angaben des RKI versterben immer weniger Menschen an Morbus Hodgkin. Die Prognose für Patienten ist entsprechend günstig: So leben fünf Jahre nach Diagnosestellung noch 83% der Frauen und 80% der Männer (3). Die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt bei den Frauen 76% sowie bei den Männern 73% (siehe Tabelle 3-5).

Epidemiologische Daten – differenziert für die Erwachsenenpopulation der Erkrankten mit einem HL – gehen aus diesem Datensatz nicht hervor. Um die Prävalenz des Hodgkin Lymphoms in der Erwachsenenpopulation bestimmen zu können, werden verfügbare Daten zur Inzidenz in den Altersgruppen aus dem ZfKD Atlas für die im nachfolgenden beschriebene Herleitung herangezogen (64). Aus datenschutzrechtlichen Gründen verblindet das ZfKD die Anzahl der Erkrankten für die Altersgruppen, bei denen weniger als fünf Personen registriert wurden, in diesem Fall Frauen < 5 Jahren. Um diese dennoch in die Gesamtberechnungen einfließen zu lassen, wurde für die nachfolgende Berechnung der Neuerkrankten der durchschnittliche Wert von zwei registrierten Fällen (maximal fünf weiblich Erkrankte / zwei) angenommen (siehe nachfolgende Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Fallzahlen des HL für Deutschland je Alterskohorte im Jahr 2012 (ZfKD)

Alterskohorte	Fallzahlen Männer	Fallzahlen Frauen
0–4	5	< 5 ^a
5–9	11	6
10–14	27	25
15–19	68	76
20–24	105	120
25–29	101	97
30–34	76	70
35–39	84	62
40–44	78	60
45–49	112	66
50–54	85	55
55–59	76	40
60–64	64	53
65–69	92	37
70–74	88	78
75–79	77	65
80–84	71	46
85+	21	35
Summe	1.241	993
a: Zahlen aus datenschutzrechtlichen Gründen verblindet, da weniger als fünf Fälle erfasst wurden. Referenz: (64)		

Anhand der ermittelten Fallzahlen ergeben sich nun die in nachfolgender Tabelle 3-7 dargestellten Neuerkrankungsraten für die Alterskohorte ab 15 Jahren und die Alterskohorte ab 20 Jahren.

Es erkrankten nach aktuellen Angaben des ZfKD im Jahr 2012 in Deutschland insgesamt 2.234 Personen (1.241 Männer und 993 Frauen) aller Altersgruppen an einem HL. Bei den über 15-Jährigen lag die Zahl der Neuerkrankungen bei 2.158 Fällen (1.198 Männer und 960 Frauen) und bei Personen > 20 Jahren bei 2.014 Fällen (1.130 Männer und 884 Frauen), siehe Tabelle 3-7. Die altersstandardisierte Erkrankungsrate nach Europastandard betrug für das Jahr 2012 bei Männern 2,9 und bei Frauen 2,3 Erkrankte pro 100.000 Einwohner (65).

Tabelle 3-7: Neuerkrankungen, Erkrankungsraten und 5-Jahres-Prävalenz des Hodgkin Lymphoms in Deutschland im Jahr 2012 (ZfKD)

Bezugsjahr 2012	Männer	Frauen	Gesamt
Neuerkrankungen pro Jahr (alle Altersstufen)	1.241	993	2.234
Neuerkrankungen pro Jahr (15 Jahre und älter)	1.198	960	2.158
Neuerkrankungen pro Jahr (20 Jahre und älter)	1.130	884	2.014
Standardisierte Erkrankungsrate je 100.000 Personen^a	2,9	2,3	-
5-Jahres-Prävalenz (alle Altersstufen)^b	5.315	4.057	9.372
a: Altersstandardisierte Raten nach Europastandard b: Bezugsjahr 2011 Referenz: eigene Darstellung nach (65)			

Eine weitere Bezugsquelle mit aktuellsten Daten für die Inzidenz ist das GEKID. Dort wurden für das Jahr 2012 für Deutschland insgesamt 2.220 Neuerkrankungen (1.280 Männer und 940 Frauen) verzeichnet (siehe Tabelle 3-8) (66). Die altersstandardisierte Rate pro 100.000 Einwohner nach Europastandard lag bei 3,0 bei Männern und 2,2 bei Frauen.

Daten zur Prävalenz sowie zu altersspezifischen Erkrankungsraten werden von der GEKID nicht erhoben.

Tabelle 3-8: Neuerkrankungen und Erkrankungsraten des Hodgkin Lymphoms in Deutschland im Jahr 2012 (GEKID)

Bezugsjahr 2012	Männer	Frauen	Gesamt
Neuerkrankungen 2012 (alle Altersstufen)	1.280	940	2.220
Standardisierte Erkrankungsrate je 100.000 Personen^a	3,0	2,2	-
a: Altersstandardisierte Raten nach Europastandard Referenz: eigene Darstellung nach (66)			

Die Anzahl der HL-Neuerkrankungen der Erwachsenenpopulation in Deutschland wird im Weiteren mittels der Inzidenz der Alterskohorten aus den vorliegenden Daten des ZfKD berechnet. Es liegt die Annahme zugrunde, dass sich die Neuerkrankungsfälle gleichmäßig innerhalb der Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen verteilen. Insgesamt sind im Jahr 2012 in der männlichen Population dieser Altersgruppe 68 Neuerkrankungsfälle aufgetreten. Daraus ergeben sich 13,6 Neuerkrankungen pro Lebensjahr. Die Anzahl an Neuerkrankungen für die männliche Population zwischen 18 und 19 Jahren beträgt somit etwa 27 Fälle. Für die weibliche Population erhält man bei analoger Berechnung aus einer Gesamtanzahl von 76

Neuerkrankungen bei den 15- bis 19-Jährigen insgesamt 30 Neuerkrankungen in der Altersklasse der 18- und 19-Jährigen.

Durch die Addition der 57 HL-Neuerkrankten 18- und 19-Jährigen zu den 2.014 Neuerkrankten ab 20 Jahren ergibt sich eine Gesamtsumme von 2.071 neuerkrankten Erwachsenen mit einem Hodgkin Lymphom im Jahr 2012. Auf Grundlage dieser hergeleiteten Werte errechnet sich ein Anteil von 92,7% Erwachsenen mit einem diagnostizierten HL an allen Altersgruppen (siehe Tabelle 3-9) (64, 65).

Aus den Daten des GEKID lassen sich keine Anteile der Erwachsenenpopulation an allen HL-Patienten errechnen, da unabhängig von Altersgruppen nur alle Neuerkrankten verfügbar sind. Unter Annahme derselben 92,7%-Anteile aus den hergeleiteten Daten des ZfKD ergeben sich 2.066 Neuerkrankungen in der Erwachsenenpopulation pro Jahr (64, 65).

Tabelle 3-9: Anteil Erwachsener an allen Patienten mit einem Hodgkin Lymphom

	ZfKD 2012	GEKID 2012
Neuerkrankungen pro Jahr (alle Altersstufen)	2.234	2.220
Anteil der Neuerkrankungen pro Jahr (Erwachsene)	92,7% ^a	92,7% ^b
Anzahl Erwachsener an allen Hodgkin Lymphom-Patienten	2.071	2.060 ^b
Mittelwert für die Anzahl Erwachsener an allen Hodgkin Lymphom-Patienten (GEKID und ZfKD)	2.066	
a: ZfKD: Anteil Erwachsener aus allen Altersgruppen		
b: Anteil an Neuerkrankungen pro Jahr ergibt sich aus dem errechneten Anteil der Erwachsenen an allen HL-Patienten auf Grundlage der Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten des RKI.		
GEKID: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten		
Referenz: eigene Darstellung (64, 65)		

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Prävalenz und Inzidenz

Hodgkin Lymphome können in jedem Alter auftreten – gleichwohl die Erkrankung selten vor dem 5. Lebensjahr auftritt und nur etwa 10% der Betroffenen bei Diagnosestellung 20 Jahre und jünger sind. Die Inzidenz weist zwei Häufigkeitsgipfel auf: Im jungen Erwachsenenalter (zwischen 20 und 30 Jahren) sowie im hohen Alter (ab 75 Jahren; siehe Abbildung 9) (3). Zudem ist die altersstandardisierte Inzidenzrate je 100.000 Personen nach Europastandard bei Männern höher als bei Frauen (siehe Tabelle 3-8) (3).

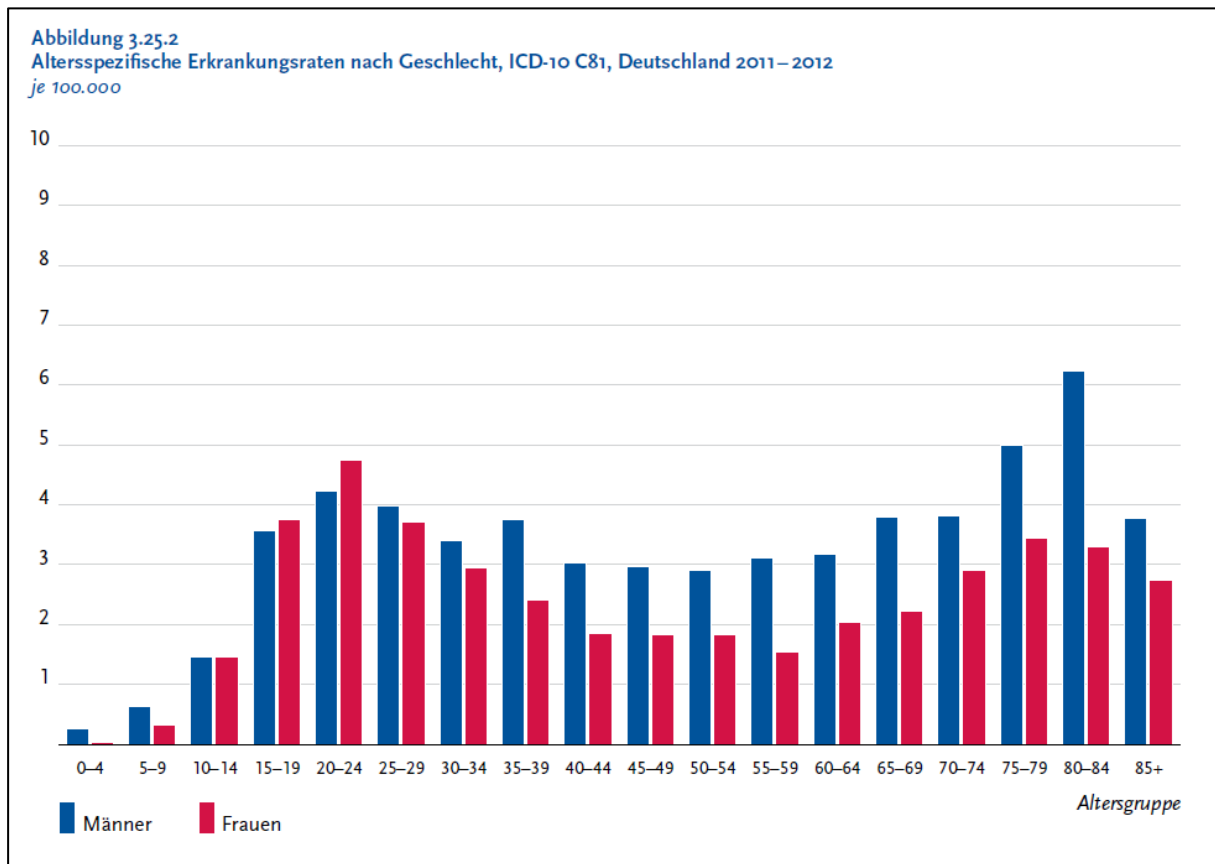


Abbildung 9: Inzidenzen nach Alter und Geschlecht für das HL in Deutschland 2011-2012

Referenz: RKI 2015 (3)

Prävalenz und Inzidenz des klassischen HL gemäß Zulassung in Deutschland

Die genaue Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird im Folgenden bestimmt. Gemäß Zulassung sind dies erwachsene Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT.

Die histologische Unterteilung des HL gemäß der WHO-Klassifikation definiert das noduläre Lymphozyten-prädominante HL (NLPHL) als eigenständigen Subtyp neben dem klassischen HL (siehe Abschnitt 3.2.1). Der bedeutendste Unterschied zwischen dem klassischen Hodgkin Lymphom und dem NLPHL ist der Nachweis von Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen beim klassischen HL. Diese Zellen exprimieren das CD30-Antigen und können daher mit dem gegen das CD30-Antigen gerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Brentuximab Vedotin behandelt werden. Die malignen Zellen des NLPHL sind dagegen typischerweise CD30-negativ und sprechen daher nicht auf Brentuximab Vedotin an (1, 16, 17). Der charakteristische Marker des NLPHL ist das CD20-Antigen (18).

Aus den oben hergeleiteten Daten des ZfKD und GEKID aus Tabelle 3-9 liegt im Mittel eine Anzahl von 2.066 Neuerkrankungen im HL in der erwachsenen Population vor (Spannweite: 2.060 bis 2.071). Dieser Mittelwert wird als Basis für weitere Berechnungen herangezogen.

Davon sind 5% NLPHL-Fälle, welche aus dem Basiswert von 2.066 herausgerechnet werden müssen. Bei einem Anteil Erwachsener von 92,7% ergibt sich eine Gesamtsumme von 1.963 erwachsene CD30+ HL-Neuerkrankten im Basiswert, die Spannweite liegt zwischen 1.957 und 1.967 Fällen (Tabelle 3-10) (1).

Tabelle 3-10: Anzahl der CD30+ HL-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2012

Bezugsjahr 2012	Basiswert	Spannweite	
		Niedriger Wert	Hoher Wert
Anzahl der HL-Neuerkrankungen bei Erwachsenen	2.066	2.060	2.071
Anteil CD30+ HL-Patienten	95%	95% ^a	95% ^a
Anzahl der CD30+ HL-Neuerkrankungen bei Erwachsenen	1.963	1.957	1.967
a: In diesem Fall ergibt sich keine Spannweite, da die 5% den Standardanteil am HL darstellen. CD30: Cluster of Differentiation 30; HL: Hodgkin Lymphom Referenz: eigene Darstellung nach (64-66)			

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Inzidenzraten bzw. die absoluten Erkrankungszahlen für das HL in Abbildung 10 zeigen in beiden Geschlechtern einen leichten Anstieg der Erkrankungsfälle im Zeitraum von 2006 bis 2012 (67). Insgesamt ist davon auszugehen, dass es in den nächsten fünf Jahren keine nennenswerten Veränderungen in der Gesamtpopulation geben wird. Dies erlaubt die Annahme, dass auch innerhalb der nächsten fünf Jahre keine wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Inzidenzraten des Hodgkin Lymphoms in Deutschland zu erwarten sind.

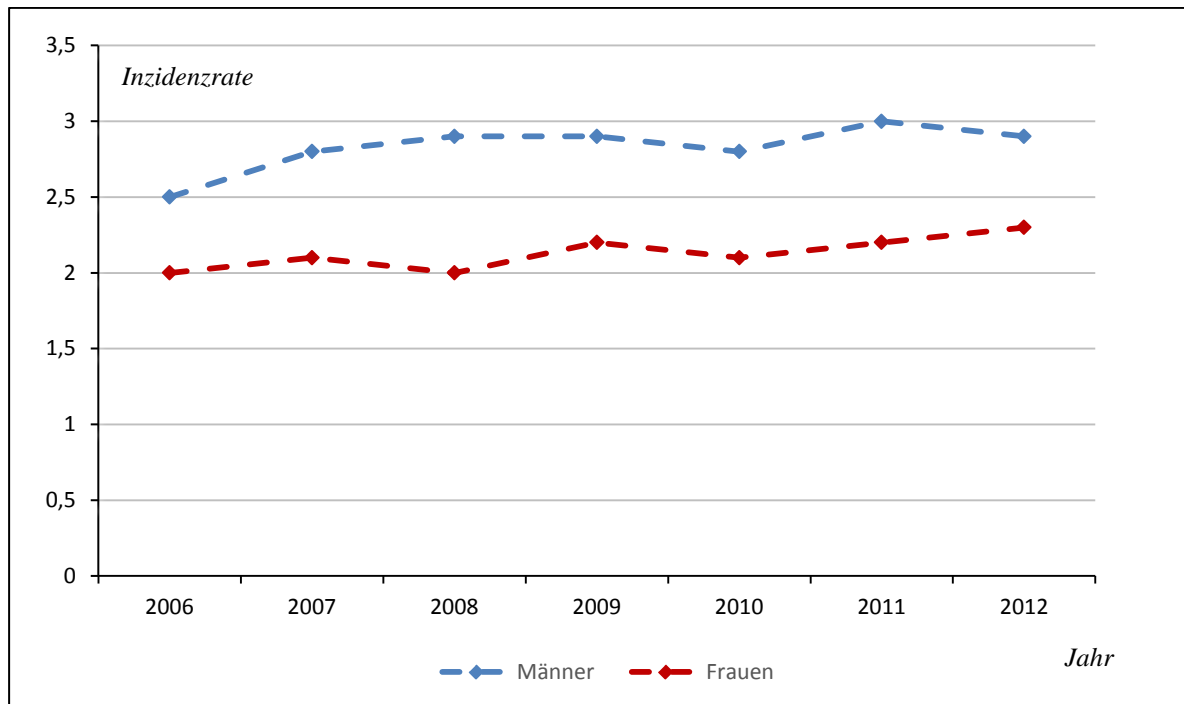


Abbildung 10: Entwicklung der Inzidenzraten des Hodgkin Lymphoms unterteilt nach Geschlecht, Deutschland 2006-2012

Referenz: eigene Darstellung anhand vorliegender Daten des ZfKD 2015 (67)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Brentuximab Vedotin	56 (Spannweite: 46–68)	48 (Spannweite: 40–59)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Prävalenz und Inzidenz von erwachsenen CD30+ HL-Patienten mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT

Die Anzahl an durchgeführten autologen Stammzelltransplantationen wird jährlich von dem Deutschen Register für Stammzelltransplantationen (DRST) erhoben. Das DRST erhebt nach den Richtlinien der Bundesärztekammer, unabhängig vom Alter und Diagnose der Patienten, alle ab dem 01.01.1998 in Deutschland durchgeführten hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (Knochenmark, peripheren Blutstammzellen, plazentarischen Restblut).

Die zeitliche Entwicklung der Anzahl durchgeführter autologer Stammzelltransplantationen verdeutlicht die nachfolgende Abbildung 11. Die Dokumentation von Daten zur ASCT beschränkt sich auf die vier Entitäten, bei denen am häufigsten eine ASCT durchgeführt wird: Hodgkin Lymphom, Non-Hodgkin Lymphom, Multiples Myelom und Keimzelltumoren. Beim Multiplen Myelom hat sich die Zahl der autologen Stammzelltransplantationen bis zum Jahr 2014 etwa vervierfacht, und auch im Fall des Non-Hodgkin-Lymphoms ist sie stetig gestiegen. Beim HL und Keimzelltumor ist die Zahl der ASCT weitestgehend gleich geblieben, nur im Jahr 2014 konnte ein leichter Anstieg der ASCT-Rate für diese Erkrankungen beobachtet werden. In der Gesamtschau ist zwischen 2010 und 2014 die Gesamtzahl der ASCT bei diesen vier Entitäten von 2.337 auf 2.974 gestiegen (siehe Abbildung 11) (68, 69).

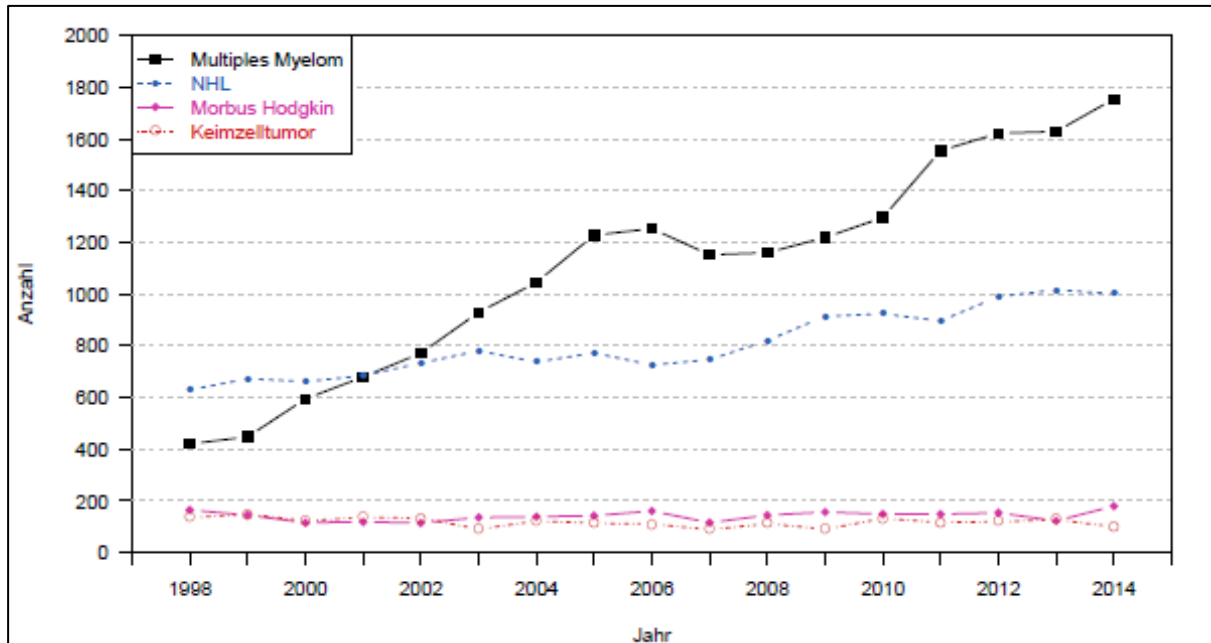


Abbildung 11: Übersicht der vier Entitäten, mit den häufigsten ASCT in Deutschland

Referenz: (69)

ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; NHL: Non-Hodgkin Lymphom

Basierend auf der Erfassung der Transplantationen durch das DRST für die Jahre 2013 und 2014 und in Kombination mit der Prävalenz des HL aus den Daten des GEKID und ZfKD im vorherigen Abschnitt wird die Zielpopulation wie folgt hergeleitet (64-69).

Um eine Überschätzung der relevanten Patientenzahlen zu vermeiden, wird hierfür der Median herangezogen, da dieser am robustesten gegenüber kurzfristigen zufälligen Schwankungen ist. Aus der historischen Anzahl an durchgeführten Transplantationen von 2010 bis inklusive 2014 (2010: n = 149; 2011: n = 149; 2012: n = 154; 2013: n = 123; 2014: n = 180) ergibt sich eine mediane Anzahl von 149 ASCT pro Jahr (Spanne: 123 bis 180) in der Indikation Hodgkin Lymphom (69).

Im nächsten Schritt wird von diesen 149 ASCT der Anteil an erwachsenen Patienten errechnet (siehe Tabelle 3-11). Hierfür wird ein Anteil von 92,7% angenommen, der im Rahmen der Herleitung der Inzidenz aus den Daten des ZfKD ermittelt wurde. Somit ergibt sich ein Mittelwert von 138 erwachsenen HL-Patienten, die eine ASCT erhalten haben (Spanne: 114 bis 167).

Tabelle 3-12: Anteil der erwachsenen Patienten an der Gesamtzahl der ASCT-Patienten

	Median	2013	2014
Anzahl ASCT für HL-Patienten aller Altersgruppen	149	123	180
Anteil Erwachsener an allen HL-Erkrankten	92,7%	92,7%	92,7%
Anzahl Erwachsener mit HL, die eine ASCT erhalten haben	138	114	167
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; HL: Hodgkin Lymphom Referenz: eigene Darstellung auf Grundlage von (69)			

Aus der Summe der ASCT bei erwachsenen HL-Patienten werden die Patienten mit einem NLPHL subtrahiert, da diese aufgrund der mangelnden CD30-Expression kein Teil der Zielpopulation sind. Um den Anteil an CD30+ HL-Patienten zu erhalten, wird der Anteil an NLPHL-Patienten (5% aller HL-Patienten) aus der Gesamtzahl der HL-Patienten herausgerechnet (2). Daraus ergeben sich 131 ASCT für erwachsene CD30+ HL-Patienten (Spannweite: 108 bis 159). Der entsprechende Basiswert und die Spannweite der Patienten mit ASCT sind in Tabelle 3-13 dargestellt.

Tabelle 3-13: Anzahl autologer Stammzelltransplantationen bei erwachsenen CD30+ HL-Patienten in Deutschland

	Basiswert	Spannweite	
		Niedriger Wert^a	Hoher Wert^b
Neuerkrankungen mit CD30+ Hodgkin Lymphom bei Erwachsenen pro Jahr	1.963	1.957	1.967
ASCT bei erwachsenen HL-Patienten pro Jahr	138	114	167
Anteil der CD30+ HL-Patienten an allen Patienten	95%	95%	95%
ASCT bei erwachsenen CD30+ HL-Patienten pro Jahr	131	108	159
a: Niedrigster Wert der Jahre 2010 bis 2014 b: Höchster Wert der Jahre 2010 bis 2014 ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; CD30: Cluster of Differentiation 30; HL: Hodgkin Lymphom Referenz: eigene Berechnungen auf Grundlage der Daten von (64-66, 68, 69)			

Die Zielpopulation besteht aus erwachsenen Patienten mit CD30+ Hodgkin Lymphom, die ein erhöhtes Risiko für ein Rezidiv oder eine Progression nach autologer Stammzelltransplantation aufweisen (57). Trotz des kurativen Ansatzes der ASCT sprechen etwa 50% aller HL-Patienten nicht auf diese Therapieoption an und erleiden einen Progress (25, 28-31). Bei 71% dieser Patienten erfolgt dieser im ersten Jahr nach der Transplantation und bei 91% aller Patienten zwei Jahre nach der Transplantation (1, 38, 61). Die hohen Rückfallraten

bedingen die besonders schlechte Prognose dieser Patienten, so versterben etwa 80% der Patienten mit Progress oder Rezidiv nach ASCT in den ersten fünf Jahren nach der autologen Transplantation (60). Aufgrund der hohen Rückfallquote bei autolog transplantierten Patienten und den damit verbundenen niedrigen Überlebensquoten im Vergleich zur hohen Heilungsrate in der Erstlinientherapie ist davon auszugehen, dass alle Patienten unter erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko leiden. Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung war die aktuellste verfügbare Evidenz für diese Therapiesituation und dem daraus resultierenden PFS die randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte AETHERA-Studie.

Um möglichst valide Daten bzgl. der Rezidivrate nach ASCT für die Herleitung der Zielpopulation zu verwenden wird diese Studie im Folgenden herangezogen. Es wird die Annahme zugrunde gelegt, dass alle Patienten, die nach der ASCT ein Rezidiv oder einen Progress erleiden (etwa 50%) mindestens einen der in der AETHERA-Studie analysierten Risikofaktoren aufweisen (25, 28-31). Die Anzahl an erwachsenen Patienten mit einem CD30+ HL wird folglich um 50% reduziert (siehe Tabelle 3-13).

Im letzten Schritt werden, entsprechend dem vorliegenden Anwendungsgebiet (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) (57), Patienten mit nur einem Risikofaktor aus der Zielpopulation herausgerechnet. Von 329 in die AETHERA-Studie eingeschlossenen Patienten lag bei n = 49 Patienten (15%) in beiden Therapiearmen nur ein Risikofaktor vor (41). Die Gesamtzahl an Patienten wird um diesen Anteil der Patienten, die nur einen Risikofaktor haben, reduziert.

Insgesamt liegt die jährliche Anzahl an erwachsenen CD30+ HL-Patienten, die ein erhöhtes Rezidiv- oder Progressionsrisiko haben somit bei 56 Patienten mit einer Spanne zwischen 46 und 68 Patienten (siehe Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Anzahl an erwachsenen CD30+ HL-Patienten mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT

	Basisfall	Spannweite	
		Niedriger Wert	Hoher Wert
Anzahl an erwachsenen CD30+ HL-Patienten mit ASCT pro Jahr	131	108	159
Anteil an erwachsenen CD30+ HL-Patienten mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT^a	50%	50%	50%
Anzahl an erwachsenen CD30+ HL-Patienten mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT	66	54	80
Anteil an Patienten mit \geq zwei Risikofaktoren in der AETHERA-Studie	85%	85%	85%
Anzahl an erwachsenen CD30+ HL-Patienten mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT (durch Vorliegen von \geq zwei Risikofaktoren)	56	46	68
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; CD30: Cluster of Differentiation 30; HL: Hodgkin Lymphom Referenzen: eigene Berechnungen auf Grundlage von (25, 28-31, 68, 69)			

Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Die nachfolgende Abbildung 12 gibt eine Übersicht zu der Anzahl an Patienten (inkl. Spannweiten) in Deutschland, die für eine Therapie mit Brentuximab Vedotin in der vorliegenden Indikationserweiterung pro Jahr in Frage kommen.

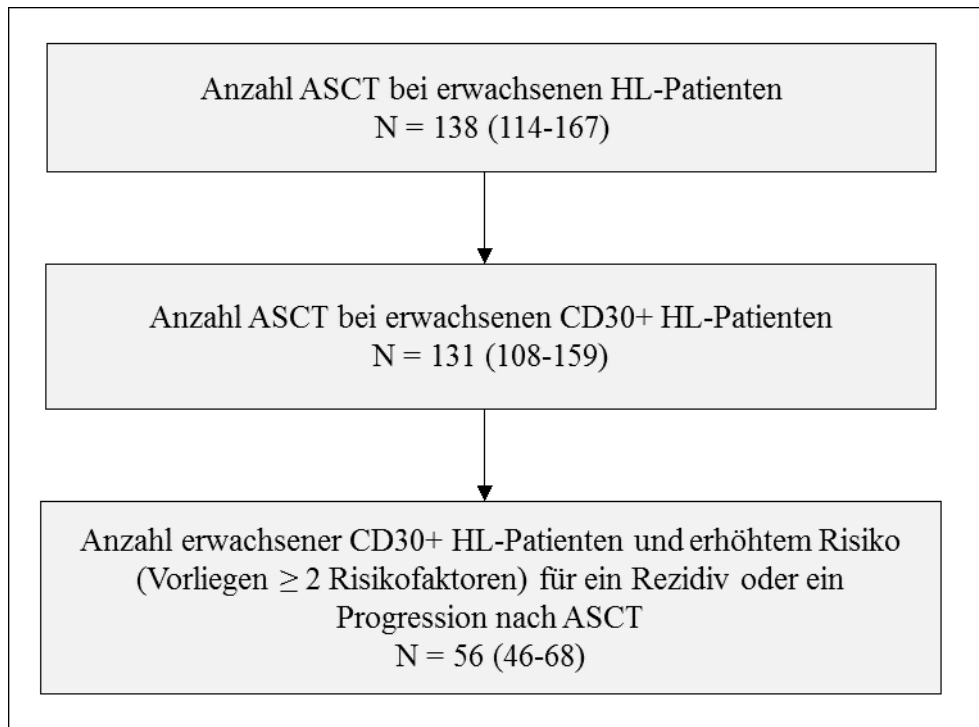


Abbildung 12: Schematische Darstellung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation pro Jahr

Referenz: eigene Darstellung

In Deutschland sind von 81,8 Millionen Einwohnern 70,73 Millionen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert (70, 71). Dies entspricht einem Anteil von 86,5% der Gesamtbevölkerung. Es wird angenommen, dass für die vorliegende Indikationserweiterung von Brentuximab Vedotin für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ Hodgkin Lymphom mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT zwischen Privat-Versicherten, Nicht-Versicherten und GKV-Versicherten kein Unterschied besteht. Ausgehend von 56 Patienten (Spannweite: 46 bis 68) in der Zielpopulation ergibt sich somit eine Anzahl von 48 GKV-Patienten in der Zielpopulation ($56 \cdot 86,5\%$) mit einer Spannweite von 40 bis 59 GKV-Patienten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Brentuximab Vedotin	Erwachsene Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT	Beträchtlich	48 (40–59)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Brentuximab Vedotin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden, dessen Umsatz in der gesetzlichen Krankenversicherung in zwölf Kalendermonaten den Betrag von 50 Millionen Euro (zum Apothekenverkaufspreis einschließlich Umsatzsteuer) nicht übersteigt (72, 73). Der medizinische Zusatznutzen ist gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Hs. 1 SGB V durch die erfolgte Orphan-Designation und Zulassung der Indikationserweiterung durch die Europäischen Arzneimittelkommission bereits belegt (73, 74).

Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ergibt sich aus den Berechnungen der Inzidenz und Prävalenz und entspricht der Zielpopulation. Die zugrunde liegenden Annahmen sowie die Herleitung der Zahlen basieren auf den Datenbanken des DRST, GEKID, RKI und ZfKD wurden in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 ausführlich erläutert.

Auf Grundlage dieser methodischen Vorgaben wird das Ausmaß des Zusatznutzens in Modul 4 für die gesamte Zielpopulation als beträchtlich eingestuft.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird für die Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet als **beträchtlich** eingestuft, da eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird (75).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Identifikation von relevanter Literatur für diesen Abschnitt diente der Beschreibung der Erkrankung, der Charakterisierung der Zielpopulation, des therapeutischen Bedarfs innerhalb der Erkrankung, des Therapiestatus sowie der epidemiologischen Daten zur Inzidenz, Prävalenz und Mortalität.

Die zugrunde liegenden Informationen wurden auf Basis einer orientierenden Literaturrecherche am 04.07.2016 erhoben. Folgende Internetseiten wurden anhand von gängigen, nachfolgend in Klammern aufgelisteten Schlagwörtern für die Erkrankung, Therapie und Epidemiologie durchsucht (Hodgkin Lymphom/lymphoma; Klassifikation/classification; Therapie/therapy; autologe Stammzelltransplantation/autologous stem cell transplantation; Inzidenz/incidence; Prävalenz/prevalence; Mortalität/mortality; Brentuximab Vedotin):

- www.rki.de
- www.awmf.de
- www.leitlinienprogramm-onkologie.de
- www.dgho.de
- pubmed.gov
- www.ghsg.de
- www.ebmt.de
- www.asbmt.org
- www.nccn.org
- www.ehaweb.org
- www.destatis.de
- www.krebsdaten.de
- www.gekid.de
- www.drst.de

Daten für die epidemiologische Situation in Deutschland wurden auf den Internetseiten des RKI, der GEKID und dem Zentrum der Krebsregisterdaten des RKI recherchiert. Für die Rezidiv- bzw. Progressionsraten nach ASCT wurden RCT der relevanten Kapitel aus der S3-Leitlinie Hodgkin Lymphom entnommen. Die Repräsentativität und Aktualität dieser Daten wurde durch Rücksprache mit klinischen Experten der Deutschen Hodgkin Studiengruppe sichergestellt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG), Deutschen Krebshilfe e. V. Leitlinienprogramm Onkologie: Hodgkin Lymphom - S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten; Version 1.0 (Langversion) Februar 2013; AWMF Registernummer: 018/029OL. 2013:1-158.
2. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011 May 12;117(19):5019-32.
3. Robert Koch-Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Krebs in Deutschland 2011/2012. Zentrum für Krebsregisterdaten, Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes; 10. Ausgabe 2015: Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html (Zugriff am 12.07.2016).
4. Swerdlow AJ. Epidemiology of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2003 Jun;30 Suppl 1:S3-12.
5. Thomas RK, Re D, Zander T, Wolf J, Diehl V. Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. *AnnOncol*. 2002;13 Suppl 4:147-52.
6. Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dorken B, Ludwig WD, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009 Sep 20;27(27):4548-54.
7. Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dorken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *The New England Journal of Medicine*. 2010 Aug 12;363(7):640-52.

8. von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A, et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012 Mar 20;30(9):907-13.
9. Bohlius J, Schmidlin K, Boue F, Fatkenheuer G, May M, Caro-Murillo AM, et al. HIV-1-related Hodgkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: incidence and evolution of CD4(+) T-cell lymphocytes. *Blood*. 2011;117:6100-8.
10. Quinlan SC, Landgren O, Morton LM, Engels EA. Hodgkin lymphoma among US solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2010;90:1011-5.
11. Hohaus S, Santangelo R, Giachelia M, Vannata B, Massini G, Cuccaro A, et al. The viral load of Epstein-Barr virus (EBV) DNA in peripheral blood predicts for biological and clinical characteristics in Hodgkin lymphoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011;17:2885-92.
12. Castillo JJ, Dalia S, Shum H. Meta-analysis of the association between cigarette smoking and incidence of Hodgkin's Lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011 Oct 10;29(29):3900-6.
13. Gorini G, Stagnaro E, Fontana V, Miligi L, Ramazzotti V, Amadori D, et al. Alcohol consumption and risk of Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma: a multicentre case-control study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2007 Jan;18(1):143-8.
14. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG), Deutschen Krebshilfe e. V. Patientenleitlinie Hodgkin Lymphom, Ein Ratgeber für Patientinnen und Patienten (1. Auflage Dezember 2013). „Leitlinienprogramm Onkologie“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und der Deutschen Krebshilfe e. V.; 2013; Available from: http://www.krebshilfe.de/fileadmin/Inhalte/Downloads/PDFs/Leitlinien/PL_Hodgkin_18_web.pdf (Zugriff am 12.07.2016).
15. Krams M, Frahm SO, Kellner U, Mawrin C. Lymphatische Organe. *Kurzlehrbuch Pathologie*. 2. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013. p. 146-70.
16. Re D, Kuppers R, Diehl V. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005 Sep 10;23(26):6379-86.
17. Thomas RK, Re D, Wolf J, Diehl V. Part I: Hodgkin's lymphoma - molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Lancet Oncology*. 2004;5:11-8.

18. Kriz J, Müller RP, Engert A, Eich HT. Lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom. *Der Onkologe*. 2010;16:41-7.
19. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer research*. 1971 Nov;31(11):1860-1.
20. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1989 Nov;7(11):1630-6.
21. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Hodgkin Lymphoma, Version 3.2016 -- June 21, 2016. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Zugriff am 29.06.2016).
22. Fuchs M, Engert A, Greil R, Lohri A. Hodgkin Lymphome; onkopedia Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2016 [updated Febr 2016]; Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@view/html/index.html> (Zugriff am 12.07.2016).
23. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *The New England Journal of Medicine*. 1998 Nov 19;339(21):1506-14.
24. Specht L, Hasenclever D. Prognostic Factors. In: Engert A, Younes A, editors. *Hodgkin Lymphoma: A Comprehensive Overview*. Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 131-55.
25. Josting A, Muller H, Borchmann P, Baars JW, Metzner B, Dohner H, et al. Dose intensity of chemotherapy in patients with relapsed Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010 Dec 1;28(34):5074-80.
26. Perales MA, Ceberio I, Armand P, Burns LJ, Chen R, Cole PD, et al. Role of cytotoxic therapy with hematopoietic cell transplantation in the treatment of Hodgkin lymphoma: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2015 Jun;21(6):971-83.
27. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *The New England Journal of Medicine*. 2006 Apr 27;354(17):1813-26.

28. Josting A, Rudolph C, Mapara M, Glossmann JP, Sieniawski M, Sieber M, et al. Cologne high-dose sequential chemotherapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2005 Jan;16(1):116-23.
29. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet (London, England)*. 1993 Apr 24;341(8852):1051-4.
30. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2002 Jun 15;359(9323):2065-71.
31. Sureda A, Constans M, Iriondo A, Arranz R, Caballero MD, Vidal MJ, et al. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2005 Apr;16(4):625-33.
32. Abdel-Rahman F, Hussein A, Aljamily M, Al-Zaben A, Hussein N, Addasi A. High-Dose Therapy and Autologous Hematopoietic Progenitor Cells Transplantation for Recurrent or Refractory Hodgkin's Lymphoma: Analysis of King Hussein Cancer Center Results and Prognostic Variables. *ISRN oncology*. 2012;2012:249124.
33. Akhtar S, El Weshi A, Rahal M, Abdelsalam M, Al Hussein H, Maghfoor I. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant in adolescent patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Bone marrow transplantation*. 2010 Mar;45(3):476-82.
34. Bröckelmann PJ, Müller H, Casasnovas O, Hutchings M, von Tresckow B, Borchmann P, et al., editors. Risk Factors and a Prognostic Score for Progression Free Survival after Treatment with Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma (rrHL); Program: Oral and Poster Abstracts; Session: 731. *Clinical Autologous Transplantation: Results: Poster I. 57th ASH Annual Meeting & Exposition (American Society of Hematology)*; 2015; Orlando.
35. Cocorocchio E, Peccatori F, Vanazzi A, Piperno G, Calabrese L, Botteri E, et al. High-dose chemotherapy in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma patients: a reappraisal of prognostic factors. *Hematological oncology*. 2013 Mar;31(1):34-40.
36. Devillier R, Coso D, Castagna L, Brenot Rossi I, Anastasia A, Chiti A, et al. Positron emission tomography response at the time of autologous stem cell transplantation predicts outcome of patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma responding to prior salvage therapy. *Haematologica*. 2012 Jul;97(7):1073-9.

37. Greaves P, Wilson A, Matthews J, Brown DL, Auer R, Montoto S, et al. Early relapse and refractory disease remain risk factors in the anthracycline and autologous transplant era for patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: a single centre intention-to-treat analysis. *Br J Haematol.* 2012 Apr;157(2):201-4.
38. Majhail NS, Weisdorf DJ, Defor TE, Miller JS, McGlave PB, Slungaard A, et al. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.* 2006 Oct;12(10):1065-72.
39. Martinez C, Canals C, Sarina B, Alessandrino EP, Karakasis D, Pulsoni A, et al. Identification of prognostic factors predicting outcome in Hodgkin's lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2013 Sep;24(9):2430-4.
40. Moskowitz CH, Kewalramani T, Nimer SD, Gonzalez M, Zelenetz AD, Yahalom J. Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol.* 2004 Mar;124(5):645-52.
41. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, 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 (London, England).* 2015 May 9;385(9980):1853-62.
42. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, Trippett T, Hedrick EE, Filippa DA, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood.* 2001 Feb 1;97(3):616-23.
43. Reece DE, Connors JM, Spinelli JJ, Barnett MJ, Fairey RN, Klingemann HG, et al. Intensive therapy with cyclophosphamide, carmustine, etoposide +/- cisplatin, and autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease in first relapse after combination chemotherapy. *Blood.* 1994 Mar 1;83(5):1193-9.
44. Smeltzer JP, Cashen AF, Zhang Q, Homb A, Dehdashti F, Abboud CN, et al. Prognostic significance of FDG-PET in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma treated with standard salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.* 2011 Nov;17(11):1646-52.
45. Smith SD, Moskowitz CH, Dean R, Pohlman B, Sobecks R, Copelan E, et al. Autologous stem cell transplant for early relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: results from two transplant centres. *Br J Haematol.* 2011 May;153(3):358-63.

46. Sureda A, Arranz R, Iriondo A, Carreras E, Lahuerta JJ, Garcia-Conde J, et al. Autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease: results and prognostic factors in 494 patients from the Grupo Espanol de Linfomas/Transplante Autologo de Medula Osea Spanish Cooperative Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001 Mar 1;19(5):1395-404.
47. Hahn T, McCarthy PL, Carreras J, Zhang MJ, Lazarus HM, Laport GG, et al. Simplified validated prognostic model for progression-free survival after autologous transplantation for hodgkin lymphoma. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2013 Dec;19(12):1740-4.
48. Biswas T, Culakova E, Friedberg JW, Kelly JL, Dhakal S, Liesveld J, et al. Involved field radiation therapy following high dose chemotherapy and autologous stem cell transplant benefits local control and survival in refractory or recurrent Hodgkin lymphoma. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2012 Jun;103(3):367-72.
49. Zucca E. Extranodal lymphoma: a reappraisal. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008 Jun;19 Suppl 4:iv77-80.
50. Satwani P, Ahn KW, Carreras J, Abdel-Azim H, Cairo MS, Cashen A, et al. A prognostic model predicting autologous transplantation outcomes in children, adolescents and young adults with Hodgkin lymphoma. *Bone marrow transplantation*. 2015 Aug 3.
51. Bonthapally V, Wu E, Macalalad A, Yang H, Shonukan O, Liu Y, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post-autologous transplant: meta-analysis versus historical data. *Current medical research and opinion*. 2015 May;31(5):993-1001.
52. Bonthapally V, Yang H, Ayyagari R, Tan RD, Cai S, Wu E, et al. Brentuximab vedotin compared with other therapies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post autologous stem cell transplant: median overall survival meta-analysis. *Current medical research and opinion*. 2015 Jul;31(7):1377-89.
53. Chen R., et al., editors. Five-year Survival Data Demonstrating Durable Responses from a Pivotal Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma (Program: Oral and Poster Abstracts; Session: 624. Lymphoma: Therapy with Biologic Agents, excluding Pre-Clinical Models: Poster II); Abstract 2736 & Poster. The American Society of Hematology (ASH); 2015.
54. Gopal AK, Chen R, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015 Feb 19;125(8):1236-43.
55. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory

Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012 Jun 20;30(18):2183-9.

56. Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2016 2016-01-01 00:00:00.

57. Takeda GmbH. Fachinformation ADCETRIS 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: 24. Juni 2016. 2016:1-28.

58. Boell B, Goergen H, Arndt N, Meissner J, Krause SW, Schnell R, et al. Relapsed hodgkin lymphoma in older patients: a comprehensive analysis from the German hodgkin study group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013 Dec 10;31(35):4431-7.

59. von Tresckow B, Engert A. Refractory Hodgkin lymphoma. *Current opinion in oncology*. 2013 Sep;25(5):463-9.

60. von Tresckow B, Muller H, Eichenauer DA, Glossmann JP, Josting A, Boll B, et al. Outcome and risk factors of patients with Hodgkin Lymphoma who relapse or progress after autologous stem cell transplant. *Leukemia & lymphoma*. 2014 Aug;55(8):1922-4.

61. Arai S, Fanale M, DeVos S, Engert A, Illidge T, Borchmann P, et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leukemia & lymphoma*. 2013 Nov;54(11):2531-3.

62. Sweetenham J, Walewski J, Nademanee AP, et al. Abstract 3172: Updated Efficacy and Safety Data from the AETHERA Trial of Consolidation with Brentuximab Vedotin after Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Hodgkin Lymphoma Patients at High Risk of Relapse. *American Society of Hematology (ASH); Sunday, December 6, 2015, 6:00 PM-8:00 PM; Orlando, FL; 2015. p. 1-3.*

63. Eichenauer DA, Engert A, Andre M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii70-5.

64. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD), Robert Koch-Institut (RKI). Inzidenz des Hodgkin Lymphoms, Fallzahlen in Deutschland je Alterskohorte im Jahr 2012, Datenbankabfrage Morbus Hodgkin (C81); Datenstand 17.12.2015 (Zugriff zuletzt am 12.07.2016); 2015: Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html (Zugriff am: 14.04.2016).

65. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD), Robert Koch-Institut (RKI). Neuerkrankungen, Erkrankungsdaten und 5-Jahres-Prävalenz des Hodgkin Lymphoms,

Fallzahlen in Deutschland; Datenbankabfrage Morbus Hodgkin (C81), Bezugsjahre: 2011 und 2012; 1-Jahres- und 5-Jahres-Prävalenz (Zugriff zuletzt am 12.07.2016); 2015: Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html (Zugriff am: 14.04.2016).

66. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). Krebsneuerkrankungen (Inzidenz), altersstandardisierte Rate, [Europastandard] (je 100.000 Einwohner), C81 Morbus Hodgkin für das Jahr 2012; Atlas der Krebsinzidenz und-mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Datenstand: Dezember 2014 (Zugriff zuletzt am 12.07.2016); 2014: Available from: www.gekid.de (Zugriff am 15.04.2016).

67. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD), Robert Koch-Institut (RKI). Inzidenz, Altersstandardisierte Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland des Hodgkin Lymphoms für die Jahre 2006 bis 2012, Datenbankabfrage Morbus Hodgkin (C81); Datenstand 17.12.2015 (Zugriff zuletzt am 12.07.2016); 2015: Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html (Zugriff am 12.04.2016).

68. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen e. V. (DRST). Jahresbericht 2013 - DRST 2014: Available from: <http://www.drst.de/download/jb2013.pdf> (Zugriff am 12.07.2016).

69. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen e. V. (DRST). Jahresbericht 2014 - DRST 2015: Available from: <http://www.drst.de/download/jb2014.pdf> (Zugriff am 12.07.2016).

70. Statistisches Bundesamt Deutschland (DESTATIS). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit, Körpermaße der Bevölkerung - 2013 (Erschienen am 5. November 2014) 2014: Available from: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermaesse.html> (Zugriff am 12.07.2016).

71. Bundesministerium für Gesundheit. Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung 2004 bis 2015 - Kennzahlen und Faustformeln, Stand Juni 2016 2016: Available from: <http://www.bmg.bund.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/kennzahlen-daten-bekanntmachungen.html> (Zugriff am 12.07.2016).

72. Europäisches Parlament und Rat. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.1.2000, S. 1). Geändert durch Verordnung (EG) Nr. 596/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009. Amtsblatt der Europäischen Union. 2009:1-10.

73. juris GmbH, Bundesministeriums der Justiz und für Verbraucherschutz. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das durch Artikel 1 und 2 des Gesetzes vom 17. Juli 2015 (BGBl. I S. 1368) geändert worden ist (Zuletzt geändert durch Art. 2 Abs. 12 G v.

17.02.2016 I 203). 2016; Available from: https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf (Zugriff am 12.07.2016).

74. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation; Monoclonal antibody against human CD30 covalently linked to the cytotoxin monomethylauristatin E for the for the treatment of anaplastic large cell lymphoma (Committee for Orphan Medicinal Products; EMA/COMP/547302/2008 Rev.3; updated 24 April 2015) 2015: Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006354.pdf (Zugriff am 12.07.2016).

75. juris GmbH, Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenv) [online]. 2010; 2324-8]. Available from: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf> (Zugriff am 12.07.2016).

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brentuximab Vedotin	Erwachsene Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT	Zyklen	16 (maximale Behandlungsdauer gemäß Fachinformation)	1 (Behandlung am ersten Tag eines jeden 21-Tage-Zyklus)
Brentuximab Vedotin	Erwachsene Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT	Zyklen	10 (mittlere Behandlungsdauer in der klinischen Praxis)	1 (Behandlung am ersten Tag eines jeden 21-Tage-Zyklus)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend				
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus mit Brentuximab Vedotin

Die Angaben in Tabelle 3-16 für Brentuximab Vedotin basieren auf den Dosierungsempfehlungen der Fachinformation von ADCETRIS[®] und Evidenz aus der klinischen Praxis (1, 2).

Die empfohlene Dosis beträgt 1,8 mg Brentuximab Vedotin pro Kilogramm (kg) Körpergewicht, die im Rahmen einer Monotherapie als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle drei Wochen (entspricht einem Zyklus) bis zu einer maximalen Gesamtzahl von 16 Zyklen (entspricht ca. einem Jahr) verabreicht wird (1). Für die Berechnung ergibt sich ein Behandlungstag pro Zyklus. In der AETHERA-Zulassungsstudie lag die mediane Zyklusanzahl bei 15 Zyklen.

In den USA wurde Brentuximab Vedotin zur Behandlung von Patienten mit einem CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT bereits am 17.08.2015 durch die Food and Drug Administration (FDA) zugelassen (3). Eine Untersuchung der Behandlungsdauer im Versorgungskontext der USA ergab eine mittlere Zykluszahl von 9,6 Zyklen in der klinischen Praxis (2) (siehe Abbildung 13).

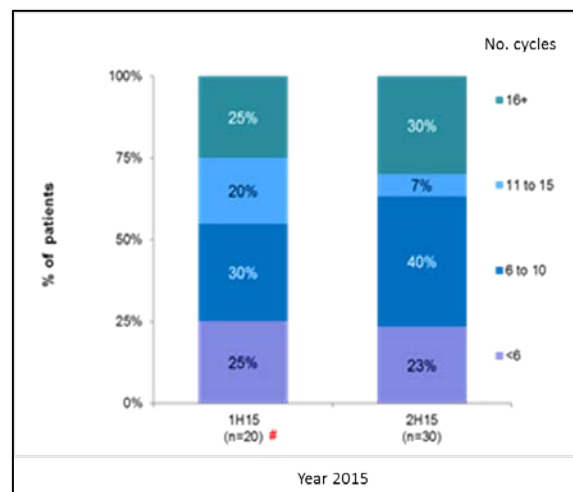


Abbildung 13: Mittlere Zyklusanzahl der AETHERA-Indikation im Versorgungskontext der USA

Referenz: (2)

Um die Zyklen-Anzahl nicht zu unterschätzen, wurde in der nachfolgenden Berechnung auf zehn Zyklen aufgerundet. Aufgrund der vergleichbaren Versorgungssituation in Deutschland und den USA ermöglichen diese Daten eine verlässliche Vorhersage der tatsächlich zu erwartenden Anzahl Behandlungen pro Patient und Jahr und werden im Folgenden neben der maximalen Zykluszahl nach Fachinformation zur Berechnung der durchschnittlichen Behandlungskosten herangezogen.

Die Verabreichung von Brentuximab Vedotin erfolgt jeweils am ersten Tag eines dreiwöchigen Zyklus.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Brentuximab Vedotin	Erwachsene Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT	Zyklisch: einmal alle drei Wochen	Bis zu 16 Tage (maximale Behandlungstage pro Patient pro Jahr)
Brentuximab Vedotin	Erwachsene Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT	Zyklisch: einmal alle drei Wochen	10 Tage (mittlere Anzahl Behandlungstage in der klinischen Praxis)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend			
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brentuximab Vedotin in der Zielpopulation	Erwachsene Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT	Bis zu 16 (maximale Behandlungstage pro Patient pro Jahr)	137,34 mg (1 Zyklus) ^a	2.197,44 mg (16 Zyklen; DDD: 6 mg)
Brentuximab Vedotin bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ^{a, b}		Bis zu 16 (maximale Behandlungstage pro Patient pro Jahr)	91,56 mg (1 Zyklus) ^a	1.464,96 mg (16 Zyklen)
Brentuximab Vedotin bei Patienten mit 55,5 kg		Bis zu 16 (maximale Behandlungstage pro Patient pro Jahr)	99,9 mg (1 Zyklus)	1.598,40 mg (16 Zyklen)
Brentuximab Vedotin bei Patienten > 100 kg ^c		Bis zu 16 (maximale Behandlungstage pro Patient pro Jahr)	180 mg (1 Zyklus)	2.880 mg (16 Zyklen)
Brentuximab Vedotin in der Zielpopulation	Erwachsene Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT	10 (mittlere Anzahl Behandlungstage in der klinischen Praxis)	137,34 mg (1 Zyklus) ^a	1.373,40 mg (10 Zyklen)
Brentuximab Vedotin bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ^{a, b}		10 (mittlere Anzahl Behandlungstage in der klinischen Praxis)	91,56 mg (1 Zyklus) ^a	915,60 mg (10 Zyklen)
Brentuximab Vedotin bei Patienten mit 55,5 kg		10 (mittlere Anzahl Behandlungstage in der klinischen Praxis)	99,9 mg (1 Zyklus)	999,00 mg (10 Zyklen)
Brentuximab Vedotin		10	180 mg	1.800 mg

bei Patienten > 100 kg ^c		(mittlere Anzahl Behandlungsta- ge in der klinischen Praxis)	(1 Zyklus)	(10 Zyklen)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend				
a: Durchschnittsgewicht eines Patienten liegt laut Mikrozensus in Deutschland bei 76,3 kg (Bezugsjahr 2013). b: Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion erhalten gemäß Fachinformation eine reduzierte Dosis in Höhe von 1,2 mg/kg. c: Für die höchste Dosierung mit Brentuximab Vedotin Maximalgewicht von 100 kg herangezogen. DDD: Definierte Tagesdosis				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs ist in Tabelle 3-18 dargestellt.

In der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (Defined Daily Dose, DDD) der WHO ist für Brentuximab Vedotin keine DDD angegeben (4). Für Deutschland finden sich jedoch in der Publikation des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO) „Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt“ Angaben zu Brentuximab Vedotin. So wird eine DDD von 6 mg pro Person empfohlen, welche die empfohlene Menge der Fachinformation widerspiegelt (5). Die Fachinformation zu Brentuximab Vedotin empfiehlt eine Dosis im vorliegenden Anwendungsgebiet in Höhe von 1,8 mg/kg (1). Der Verbrauch pro Gabe und der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient sind somit abhängig vom individuellen Körpergewicht jedes einzelnen Patienten, bis zu einer empfohlenen Maximaldosis von 180 mg pro Therapiezyklus entsprechend einem Maximalgewicht von 100 kg (1).

Das durchschnittliche Körpergewicht der deutschen Bevölkerung beträgt gemäß aktuell verfügbarem Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes 76,3 kg (6). Dieser Wert wird für die Berechnung der empfohlenen Tagesdosen für Brentuximab Vedotin herangezogen. Demnach werden einem Patienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg pro Therapiezyklus 137,34 mg Brentuximab Vedotin verabreicht:

$$76,3 \text{ kg Körpergewicht} * 1,8 \text{ mg/kg Brentuximab Vedotin} = 137,34 \text{ mg pro Gabe}$$

Für einen Zyklus werden folglich drei Durchstechflaschen (50 mg je Flasche) Brentuximab Vedotin benötigt. Bei maximal 16 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr beträgt der maximale Jahresverbrauch 2.197,44 mg. Das ergibt einen täglichen Verbrauch in Höhe von

6,02 mg pro Patient. Wird eine Behandlungsdauer von zehn Zyklen zugrunde gelegt, ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 1.373 mg pro Patient.

Erst ein Körpergewicht von $\leq 55,5$ kg veranschlagt durch einen Verbrauch pro Gabe von ≤ 100 mg zwei Durchstechflaschen Brentuximab Vedotin. Daher zieht eine mögliche Überschätzung durch die Berücksichtigung des Körpergewichts eines durchschnittlichen erwachsenen Patienten mit HL keine Überschätzung der Jahrestherapiekosten nach sich. Bei maximal 16 Behandlungstagen pro Jahr beträgt der maximale Jahresverbrauch dieser Patientengruppe 1.598,40 mg. Bei einer Behandlungsdauer von zehn Zyklen ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 999,00 mg.

Die maximale empfohlene Dosis (bei einem Körpergewicht von ≥ 100 kg) beträgt 180 mg pro Therapiezyklus, was vier Durchstechflaschen Brentuximab Vedotin entspricht. Ab einem Patientengewicht von ≥ 100 kg wird für alle Patienten für die Berechnung der Dosis, das Maximalgewicht von 100 kg herangezogen (1). Diese Patienten erhalten eine Maximaldosis von 180,00 mg Brentuximab Vedotin. Bei maximal 16 Behandlungstagen pro Jahr beträgt der Jahresverbrauch dieser Patientengruppe 2.880 mg. Bei einer Behandlungsdauer von zehn Zyklen ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 1.800 mg.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion erhalten eine reduzierte Dosis in Höhe von 1,2 mg/kg Brentuximab Vedotin pro Therapiezyklus. Für diese Patientengruppe werden pro Therapiezyklus 91,56 mg Brentuximab Vedotin (entsprechend zwei Durchstechflaschen) veranschlagt. Bei maximal 16 Behandlungstagen pro Jahr beträgt der Jahresverbrauch dieser Patientengruppe 1.464,96 mg. Bei einer Behandlungsdauer von zehn Zyklen ergibt sich ein durchschnittlicher Jahresverbrauch von 915,60 mg.

Tabelle 3-19: Berechnung des maximalen und durchschnittlichen Jahresverbrauchs

Bezeichnung	Verbrauch	Quelle
Durchschnittliches Körpergewicht in Deutschland (geschlechtsunabhängig): 76,3 kg		DESTATIS 2014
Empfohlene Dosis pro Zyklus: 1,8 mg/kg		Fachinformation ADCETRIS 2016
Dosis pro Zyklus für einen durchschnittlichen Patienten	137,34 mg	Eigene Berechnungen: 1,8 mg Brentuximab Vedotin * 76,3 kg
Maximaler Jahresverbrauch (maximale Anzahl von 16 Zyklen)	2.197,44 mg	Eigene Berechnungen: 137,34 mg * 16 Zyklen
Jahresdurchschnittsverbrauch (mittlere Anzahl von zehn Zyklen)	1.373,00 mg	Quelle Zyklenzahl und eigene Berechnungen: 137,34 mg * 10 Zyklen
DESTATIS: Statistisches Bundesamt Deutschland Referenz: eigene Berechnungen auf Grundlage der (1) und (6)		

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Brentuximab Vedotin	3.918,28 €	3.916,51 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend	-	-
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Alle Kostenangaben entstammen der WEBAPO[®] LAUER-Taxe mit Stand vom 15.07.2016 (7).

Der Apothekenverkaufspreis für Brentuximab Vedotin beträgt 3.918,28 € pro Durchstechflasche inklusive 19% Mehrwertsteuer (der Herstellerabgabepreis liegt bei 3.150,00 €). Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurde der gesetzlich vorgeschriebene Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V auf den Apothekenabgabepreis angerechnet. Dieser beträgt 1,77 € gemäß § 130 Abs. 1 SGB V. Der gesetzliche Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a SGB V Abs. 1 und 1a SGB V entfällt gemäß §§ 130b Abs. 1 Satz 4, 130a Abs. 8 Satz 4 2. Hs. SGB V.

- Apothekenverkaufspreis für Brentuximab Vedotin = 3.918,28 €

- abzüglich Apothekenabschlag gemäß § 130 SGB V = 1,77 €
- Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 oder 1a SGB V wurde abgelöst (siehe Lauer-Taxe),
- finale GKV-Kosten des Arzneimittels = 3.916,51 €

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brentuximab Vedotin	Erwachsenen Patienten mit CD30+ Hodgkin	Verabreichung durch einen Arzt	1	16 (maximale Anzahl Leistungen pro

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
	Lymphom mit einem erhöhten Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT			Jahr)
		Überwachung während und nach der Infusion durch einen Arzt oder eine Pflegekraft	1	16 (maximale Anzahl Leistungen pro Jahr)
		Komplettes Blutbild vor jeder Verabreichung	1	16 (maximale Anzahl Leistungen pro Jahr)
Brentuximab Vedotin	Erwachsenen Patienten mit CD30+ Hodgkin Lymphom mit einem erhöhten Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT	Verabreichung durch einen Arzt	1	10 (mittlere Anzahl Leistungen pro Jahr)
		Überwachung während und nach der Infusion durch einen Arzt oder eine Pflegekraft	1	10 (mittlere Anzahl Leistungen pro Jahr)
		Komplettes Blutbild vor jeder Verabreichung	1	10 (mittlere Anzahl Leistungen pro Jahr)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend	-	-	-	-
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; CD30: Cluster of Differentiation 30; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die für die Verabreichung von Brentuximab Vedotin zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden anhand der Fachinformation für Brentuximab Vedotin ermittelt (1). Die Verabreichung von Brentuximab Vedotin sollte demnach unter der Aufsicht eines in der Anwendung von Krebsmedikamenten erfahrenen Arztes erfolgen. Daher werden für jeden Zyklus die Kosten der ambulanten Gabe durch einen Arzt als zusätzlich notwendige GKV-Leistung angesetzt. Während der Anwendung von Brentuximab Vedotin sind besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung entsprechend der Fachinformation zu beachten. Die Patienten sollen „[...] während und nach der Infusion sorgfältig überwacht [...]“ werden. Die damit verbundenen Kosten werden daher je Zyklus

angesetzt. Weiterhin soll vor der Verabreichung der Brentuximab Vedotin-Infusion ein komplettes Blutbild erstellt werden. Die daraus resultierenden Kosten werden ebenfalls für jeden Zyklus berechnet und dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Verabreichung durch einen Arzt	255,65 €
Überwachung während und nach der Infusion	16,38 €
Komplettes Blutbild vor jeder Verabreichung	1,10 €
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Verabreichung der intravenösen Therapie mit Brentuximab Vedotin soll entsprechend der Fachinformation durch einen Arzt oder eine Pflegekraft erfolgen. Diese Kosten werden durch die Leistung „Zuschlag zu den Kostenpauschalen 86510 und 86512 für die intrakavitäre zytostatische Tumortherapie gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“, einmal im Behandlungsfall, nur unter Angabe des/der verwendeten Medikaments/Medikamente berechnungsfähig angesetzt“ (EBM Gebührenordnungsposition [GOP] 86516) (8).

Die Grundpauschale für Onkologen sowie die Zusatzpauschale für hämatologische, onkologische, immunologische Erkrankungen sowie die Leistung „Behandlung solider Tumore“ aus der Zusatzvereinbarung Onkologie werden bei der Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nicht berücksichtigt. Es ist davon auszugehen, dass Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits aufgrund ihrer Erkrankung in Behandlung bei einem Onkologen sind und die Abrechnung der genannten Pauschalen nicht originär durch die Gabe von Brentuximab Vedotin ausgelöst wird.

Die Kosten für die Überwachung während und nach der Infusion werden für eine Dauer von mindestens 60 Minuten berechnet (EBM GOP 02101) (9).

Die Kosten für ein komplettes Blutbild werden anhand der Leistung „Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren“ ermittelt (EBM GOP 32122) (9).

Die Kosten der einzelnen Leistungen werden anhand der entsprechenden Punkte des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) und des aktuellen Punktwertes von 10 Cent berechnet (10). Die genauen Angaben zur Berechnung sind in Tabelle 3-23 dargestellt.

Tabelle 3-23: Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Leistung	EBM-GOP	EBM-Punkte	Kosten
Verabreichung durch einen Arzt^a			
Intravenös und/oder intraarteriell applizierte zytostatische Tumorthherapie	- SRN: 86516	-	255,65 €
Infusionstherapie^b			
Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika	02101	157	16,38 €
Komplettes Blutbild^b			
Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	32122	-	1,10 €
a: Nur einmal je Behandlungsfall abrechenbar. b: Je Zyklus abrechenbar. EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; SRN: Symbolnummern Referenz: Kassenärztliche Bundesvereinigung 2016; EBM Stand: 3. Quartal 2016 (9)			

Die Leistungen der Zusatzvereinbarung Onkologie werden nur einmal pro Quartal abgerechnet. Daher ist eine Berechnung der Zusatzkosten pro Patient nicht über die Multiplikation dieser mit der Anzahl der Zyklen möglich. In der vorliegenden Indikationserweiterung erhalten Patienten eine maximale Anzahl von 16 Zyklen, was einem Jahr und somit vier Quartalen entspricht. Die mittlere Anzahl von 10 Zyklen entspricht 30 Wochen und somit drei Quartalen. Die Infusionstherapie und das komplette Blutbild werden in jedem Zyklus abgerechnet.

Geben Sie in Tabelle 3-24 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-22 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-11 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-15 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Brentuximab Vedotin	Erwachsenen Patienten mit CD30+ Hodgkin Lymphom mit einem erhöhten Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT	Verabreichung durch einen Arzt	1.022,60 € (4 Quartale)	49.084,80 € (Kosten für 48 Patienten in Zielpopulation für 16 Zyklen) ^a
		Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika	262,08 € (16 Zyklen)	12.579,84 € (Kosten für 48 Patienten in Zielpopulation für 16 Zyklen) ^b
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	17,60 € (16 Zyklen)	844,80 € (Kosten für 48 Patienten in Zielpopulation für 16 Zyklen) ^c
Brentuximab Vedotin	Erwachsenen Patienten mit CD30+ Hodgkin Lymphom mit einem erhöhten Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT	Verabreichung durch einen Arzt	766,95 € (3 Quartale)	36.813,60 € (Kosten für 48 Patienten in Zielpopulation für 10 Zyklen) ^d
		Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika	163,80 € (10 Zyklen)	7.862,40 € (Kosten für 48 Patienten in Zielpopulation für 10 Zyklen) ^e
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	11,00 € (10 Zyklen)	528,00 € (Kosten für 48 Patienten in Zielpopulation für 10 Zyklen) ^f
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend	-	-	-	-
<p>a: Die Zusatzkosten für die Spannweite der Population für 16 Zyklen betragen bei der Untergrenze von 40 Patienten 40.904,00 € und bei der Obergrenze von 59 Patienten 60.333,40 €</p> <p>b: Die Zusatzkosten für die Spannweite der Population für 16 Zyklen betragen bei der Untergrenze von 40 Patienten 10.483,20 € und bei der Obergrenze von 59 Patienten 15.462,72 €</p> <p>c: Die Zusatzkosten für die Spannweite der Population für 16 Zyklen betragen bei der Untergrenze von 40 Patienten 704,00 € und bei der Obergrenze von 59 Patienten 1.038,40 €</p> <p>d: Die Zusatzkosten für die Spannweite der Population für 10 Zyklen betragen bei der Untergrenze von 40 Patienten</p>				

30.678,00 € und bei der Obergrenze von 59 Patienten 45.250,05 €

e: Die Zusatzkosten für die Spannweite der Population für 10 Zyklen betragen bei der Untergrenze von 40 Patienten

6.552,00 € und bei der Obergrenze von 59 Patienten 9.664,20 €

f: Die Zusatzkosten für die Spannweite der Population für 10 Zyklen betragen bei der Untergrenze von 40 Patienten

440,00 € und bei der Obergrenze von 59 Patienten 649,00 €

ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; CD30: Cluster of Differentiation 30; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-25 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-15) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Brentuximab Vedotin	Erwachsene Patienten mit CD30+ Hodgkin Lymphom mit einem erhöhten Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT	189.294,76 € (für max. 16 Zyklen)	9.086.148,48 € ^b
Brentuximab Vedotin	Erwachsene Patienten mit CD30+ Hodgkin Lymphom mit einem erhöhten Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT	118.797,58 € (für 10 Zyklen)	5.702.283,84 € ^c
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend	-	-	-
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11 sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-15 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt basieren auf der errechneten Anzahl der GKV-Patienten, die mit Brentuximab Vedotin behandelt werden könnten: 48 Patienten (Spannweite: 40-59); Untergrenze von 40 Patienten: 7.571.790,40 € und die Obergrenze von 59 Patienten: 11.168.390,84 €</p> <p>c: Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt basieren auf der errechneten Anzahl der GKV-Patienten, die mit Brentuximab Vedotin behandelt werden könnten: 48 Patienten (Spannweite: 40-59); Untergrenze von 40 Patienten: 4.751.903,20 € und die Obergrenze von 59 Patienten: 7.009.057,22 €</p> <p>ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; CD30: Cluster of Differentiation 30; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>			

Die maximalen Jahrestherapiekosten für einen Patienten in der vorliegenden Indikation liegen bei 189.294,76 € für eine Höchstzahl an 16 Zyklen Brentuximab Vedotin. Daraus ergeben sich maximale Jahrestherapiekosten für die GKV für die gesamte Zielpopulation von 48 Patienten von 9.086.18,48 € mit einer Spanne von 7.571.790,40 € bis 11.168.390,84 € (40-59 Patienten). Die mittlere Zyklenzahl von zehn Zyklen pro Patient ergibt durchschnittliche Jahrestherapiekosten zulasten der GKV für die Zielpopulation in Höhe von 5.702.283,84 € mit einer Spanne von 4.751.903,20 € bis 7.009.057,22 € (40-59 Patienten).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu

bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Brentuximab Vedotin ist bislang das erste Arzneimittel mit einer Zulassung in der Konsolidierungstherapie für erwachsene Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT (1).

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für die Behandlung mit Brentuximab Vedotin beträgt 48 Personen (Spanne: 40-59 Patienten; siehe Abschnitt 3.2). Die Behandlung mit Brentuximab Vedotin ist grundsätzlich für jeden dieser Patienten möglich, insofern keine Kontraindikationen gegeben sind.

Es wird von einem maximalen Versorgungsanteil von 100% ausgegangen.

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und weiteren aktuell vorhandenen Therapieoptionen

Da für die vorliegende Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin als „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen ist (siehe Abschnitt 3.1), kann die Versorgungssituation mit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht abgebildet werden.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind keine Alternativtherapien zugelassen. In der AETHERA-Studie erhielt die Vergleichsgruppe eine bestmöglich unterstützende Begleittherapie.

Kontraindikationen

Brentuximab Vedotin ist bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat-Dihydrat, α -Trehalose-Dihydrat, Polysorbat 80 und Bleomycin) kontraindiziert. Des Weiteren muss die Gabe von Brentuximab Vedotin bei Auftreten der in Abschnitt 3.4.4 genannten Reaktionen dauerhaft eingestellt werden. Aufgrund der Vorgaben der Fachinformation werden keine Patientengruppen grundsätzlich ausgeschlossen (1).

Für Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion wird eine reduzierte Dosierung von 1,2 mg/kg empfohlen, ferner sollten diese Patienten hinsichtlich auftretender Nebenwirkungen engmaschig überwacht werden.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Takeda geht auf Basis aktueller Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Spitzenverband) und Daten des statistischen Bundesamtes (DESTATIS) davon aus, dass 70% der Patienten ambulant und 30% der Patienten stationär behandelt werden (11, 12).

Therapieabbrüche in den Patientengruppen und Patientenpräferenz

Gemäß der AETHERA-Studie war der häufigste Grund des Therapieabbruchs die eintretende Krankheitsprogression (15% im Brentuximab Vedotin-Arm vs. 42% im Placebo-Arm) gefolgt von unerwünschten Ereignissen (33% Brentuximab Vedotin-Arm vs. 6% Placebo-Arm) (13).

Eine Untersuchung der Behandlungsdauer im Versorgungskontext der USA ergab eine mittlere Zykluszahl von zehn Zyklen in der klinischen Praxis (gerundet) (2). Aufgrund der weitestgehend vergleichbaren Versorgungssituation in Deutschland und den USA ermöglichen diese Daten eine verlässliche Vorhersage der tatsächlich zu erwartenden Anzahl Behandlungen pro Patient und Jahr unter Berücksichtigung der zuvor benannten Therapieabbruchraten.

Es liegt keine Literatur bezüglich Patientenpräferenzen vor.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Hinblick auf die dargelegten Versorgungsanteile ist die Differenzierung zwischen den maximal möglichen und den zu erwartenden durchschnittlichen Jahrestherapiekosten von besonderer Bedeutung.

Unter Annahme einer mittleren Behandlungsdauer von 10 Zyklen pro Patient und Jahr wurde in Abschnitt 3.3.5 bereits auf den Jahresdurchschnittsverbrauch und die daraus resultierenden Jahrestherapiekosten abgestellt.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Informationsbeschaffung des Abschnitts 3.3 wurden folgende Quellen herangezogen und dem Dossier beigelegt:

- Fachinformation zu Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) (1)
- Lauer-Fischer Taxe 2016, Stand 15. Juli 2016 (7)
- Die amtliche Fassung des ATC-Index wurde auf der Internetseite des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information eingesehen (5).
- Das Körpergewicht eines durchschnittlichen deutschen Patienten wurden dem Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes entnommen (6).
- Die Angaben zur Berechnung der DDD wurden dem ATC-Index des WiDO entnommen (5).
- Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) wurde auf der Internetseite des GKV-Spitzenverbandes eingesehen (14).
- Der Einheitliche Bewertungsmaßstab sowie der Punktwert wurden auf der Internetseite der Kassenärztlichen Bundesvereinigung eingesehen (9, 10).
- Die Informationen zur Zusatzvereinbarung zur Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ wurde auf den Internetseiten der AOK Bayern und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung eingesehen (8, 9, 15).
- Zulassungsbescheid der European Commission zu „ADCETRIS – Brentuximab vedotin“ im vorliegenden Anwendungsgebiet (16).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Takeda GmbH. Fachinformation ADCETRIS 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: 24. Juni 2016. 2016:1-28.
2. Takeda GmbH. Screener/Recall, Chart Audit - Screener (US; physician screening questionnaire). 2015. p. 1-3.
3. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Brentuximab Vedotin Approved for the post-autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) consolidation treatment of patients with classical Hodgkin lymphoma (HL) at high risk of relapse or progression 2016:
Available from:
<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm458815.htm> (Last Updated: 02/19/2016; Zugriff am 12.07.2016).
4. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index for brentuximab vedotin (Last updated: 2015-12-16). 2016; Available from:
http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XC12&showdescription=yes (Zugriff am 12.07.2016).
5. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016. Berlin 2016.
6. Statistisches Bundesamt Deutschland (DESTATIS). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit, Körpermaße der Bevölkerung - 2013 (Erschienen am 5. November 2014) 2014: Available from:
<https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse.html> (Zugriff am 12.07.2016).
7. Lauer Fischer GmbH. Lauer-Taxe: Angaben zu ADCETRIS[®], Stand 15.07.2016. 2016:1.
8. AOK Bayer, BKK Landesverband Bayern, u.a. GKVen, Kassenärztliche Vereinigung Bayerns. Zusatzvereinbarung zur Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten "Onkologie-Vereinbarung" (Anlage 7 zu den Bundesmantelverträgen). 2010. p. 1-3.

9. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 3. Quartal 2016 (erstellt am 08.07.2016) 2016: Available from: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2016.pdf (Zugriff am 12.07.2016).
10. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Punktwert im EBM (Stand: 03.09.2013) 2016: Available from: http://www.kbv.de/media/sp/2013_09_03_Praxisinformation_Punktwert_10_Cent.pdf (Zugriff am 12.07.2016).
11. Statistisches Bundesamt Deutschland (DESTATIS). Pflegestatistik 2013 - Pflege im Rahmen der Pflegeversicherung Deutschlandergebnisse (Erschienen am 12. März 2015, Artikelnummer: 5224001-13900-4 [PDF]) 2015: Available from: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Pflege/PflegeDeutschlandergebnisse5224001139004.pdf?blob=publicationFile> (Zugriff am 12.07.2016).
12. GKV-Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung (zuletzt aktualisiert: Juni 2016) 2016: Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2016_q1/GKV_Kennzahlen_Booklet_Q1-2016_300dpi_2016-06-30.pdf (Zugriff am 12.07.2016).
13. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, 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* (London, England). 2015 May 9;385(9980):1853-62.
14. GKV-Spitzenverband. Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelverordnung) zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Deutschen Apothekerverband e.V., Eschborn; gültig ab 01.10.2009. 2009. p. 1-27.
15. AOK Bayer, BKK Landesverband Bayern, u.a. GKVen, Kassenärztliche Vereinigung Bayerns. 1. Nachtrag zur Zusatzvereinbarung zur Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten "Onkologie-Vereinbarung" (Anlage 7 zu den Bundesmantelverträgen). 2012. p. 1-3.
16. European Commission. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 24.6.2016 amending the conditional marketing authorisation granted by Decision C(2012)7764(final) for "ADCETRIS - Brentuximab vedotin", an orphan medicinal product for human use. 2016. p. 1-3.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben wurden aus der deutschen Fachinformation zu Brentuximab Vedotin (ADCETRIS[®]) übernommen (1).

Anforderungen an die Diagnostik

Vor der Verabreichung jeder Dosis dieses Medikamentes sollte ein komplettes Blutbild durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Anwendung von Brentuximab Vedotin sollte unter der Aufsicht eines in der Anwendung von Krebsmedikamenten erfahrenen Arztes erfolgen.

Der Arzt sollte insbesondere auf Symptome achten, die auf eine PML hinweisen, und die der Patient möglicherweise nicht bemerkt (z. B. kognitive, neurologische oder psychiatrische Symptome).

Infrastruktur

Es liegen keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur vor.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 1,8 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird.

Die empfohlene Anfangsdosierung für die Wiederholungsbehandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL oder sALCL, die zuvor schon auf die Behandlung mit ADCETRIS angesprochen haben, beträgt 1,8 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird. Alternativ kann die Behandlung mit der zuletzt tolerierten Dosierung begonnen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die empfohlene Startdosis bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung beträgt 1,2 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten hinsichtlich auftretender Nebenwirkungen engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die empfohlene Startdosis bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion beträgt 1,2 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten hinsichtlich auftretender Nebenwirkungen engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Wenn das Gewicht des Patienten mehr als 100 kg beträgt, sollte für die Dosisberechnung der Wert von 100 kg verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Vor der Verabreichung jeder Dosis dieses Medikamentes sollte ein komplettes Blutbild durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Patienten sollten während und nach der Infusion (siehe Abschnitt 4.4) überwacht werden.

Die Behandlung sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL oder sALCL, bei denen eine Stabilisierung oder Besserung der Erkrankung erreicht wird, sollten mindestens 8 Zyklen und bis zu maximal 16 Zyklen (ca. 1 Jahr) erhalten (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten mit HL und erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT sollte die Behandlung mit ADCETRIS begonnen werden, sobald nach klinischer Einschätzung die Erholung von der ASCT eingetreten ist. Diese Patienten sollten bis zu 16 Zyklen erhalten (siehe Abschnitt 5.1).

Anpassung der Dosierung

Neutropenie

Wenn sich während der Behandlung eine Neutropenie entwickelt, sollte die Gabe der nächsten Dosis verzögert werden. Siehe Tabelle 3-26 unten für entsprechende Dosierungsempfehlungen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Tabelle 3-26: Dosierungsempfehlungen bei Neutropenie

Schweregrad der Neutropenie (Anzeichen und Symptome [verkürzte Beschreibung nach CTCAE^a])	Änderung des Dosierungsschemas
Grad 1 (< LLN - 1500/mm ³ < LLN - 1,5 x 10 ⁹ /l) oder Grad 2 (< 1500 - 1000/mm ³ < 1,5 - 1,0 x 10 ⁹ /l)	Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten
Grad 3 (< 1.000 - 500/mm ³ < 1,0 - 0,5 x 10 ⁹ /l) oder Grad 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Die Verabreichung der Dosis verzögern, bis die Toxizität wieder auf ≤ Grad 2 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist, danach die Behandlung in unveränderter Dosierung und unveränderten Behandlungsintervallen fortführen ^b . Bei Patienten, die eine Neutropenie Grad 3 oder Grad 4 entwickeln, kann in den folgenden Zyklen eine unterstützende Behandlung mit Wachstumsfaktor (G-CSF oder GM-CSF) in Betracht gezogen werden.

^a. Die Einteilung basiert auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V3.0 des National Cancer Institute (NCI), siehe Neutrophile/Granulozyten; LLN = unterer Grenzwert des Normbereichs.

^b. Bei Patienten, die eine Lymphopenie Grad 3 oder Grad 4 entwickeln, kann die Behandlung ohne Unterbrechung fortgesetzt werden.

Periphere Neuropathie

Die folgende Tabelle 3-27 enthält Dosierungsempfehlungen für den Fall, dass sich während der Behandlung eine periphere sensorische oder motorische Neuropathie entwickelt oder verschlechtert (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 3-27: Dosierungsempfehlungen für den Fall, dass sich eine periphere sensorische oder motorische Neuropathie entwickelt oder verschlechtert

Schweregrad der peripheren sensorischen oder motorischen Neuropathie (Anzeichen und Symptome [verkürzte Beschreibung nach CTCAE ^a])	Änderung der Dosis und des Zeitplans
Grad 1 (Parästhesie und/oder verminderte Reflexe, ohne Funktionsverlust)	Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten
Grad 2 (Beeinträchtigung der Funktion, jedoch keine Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten) oder Grad 3 (Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten)	Die Verabreichung der Dosis verzögern, bis die Toxizität wieder auf \leq Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist, danach die Behandlung mit einer reduzierten Dosierung von 1,2 mg/kg alle 3 Wochen fortsetzen.
Grad 4 (sensorische Neuropathie, die stark behindernd ist, oder motorische Neuropathie, die lebensbedrohlich ist oder zu einer Lähmung führt)	Behandlung abbrechen

^a. Die Einteilung basiert auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V3.0 des National Cancer Institute (NCI), siehe Neuropathie: motorisch; Neuropathie: sensorische und neuropathische Schmerzen.

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten ab einem Alter von 65 und älter ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern (unter 18 Jahren) ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

In präklinischen Studien wurde eine Verkleinerung des Thymus beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis ADCETRIS wird über 30 Minuten infundiert.

Für Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Brentuximab Vedotin darf nicht als intravenöse Stoßtherapie oder als Bolus verabreicht werden. Brentuximab Vedotin muss durch eine dafür reservierte intravenöse Leitung verabreicht werden und darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden (siehe Abschnitt 6.2).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die kombinierte Anwendung von Bleomycin und Brentuximab Vedotin verursacht pulmonale Toxizität.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungProgressive multifokale Leukenzephalopathie

Bei mit Brentuximab Vedotin behandelten Patienten kann eine Reaktivierung des John Cunningham Virus (JCV) auftreten, die zu einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) und zum Tod führen kann. PML wurde bei Patienten berichtet, die diese Behandlung erhielten, nachdem sie zuvor mehrere andere Chemotherapien erhalten hatten. PML ist eine seltene demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems, die durch die Reaktivierung von latentem JCV verursacht wird und oft tödlich verläuft.

Die Patienten sollten genau auf neue oder sich verschlechternde neurologische und kognitive Anzeichen oder Symptome für Verhaltensveränderungen, die möglicherweise auf eine PML hinweisen, überwacht werden. Die Verabreichung von Brentuximab Vedotin sollte bei jedem Verdacht auf PML unterbrochen werden. Möglichkeiten zur Abklärung des PML-Verdachts schließen neurologische Untersuchung, Gadolinium-Kontrast-MRT des Gehirns und Liquor-PCR-Untersuchung auf JCV-DNA oder Gehirn-Biopsie mit Nachweis von JCV ein. Eine negative JCV-PCR schließt PML nicht aus. Zusätzliche Nachuntersuchungen können gerechtfertigt sein, wenn keine alternative Diagnose gestellt werden kann. Die Verabreichung der Brentuximab Vedotin Dosen muss dauerhaft eingestellt werden, wenn die Diagnose von PML bestätigt wird.

Der Arzt sollte insbesondere auf Symptome achten, die auf eine PML hinweisen, und die der Patient möglicherweise nicht bemerkt (z. B. kognitive, neurologische oder psychiatrische Symptome).

Pankreatitis

Bei Patienten, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden, wurde akute Pankreatitis beobachtet. Über Fälle mit tödlichem Ausgang wurde berichtet.

Patienten sollen engmaschig hinsichtlich neu auftretender oder sich verschlimmernder Schmerzen im Abdomen kontrolliert werden. Diese Schmerzen könnten auf eine akute Pankreatitis hindeuten. Für die Abklärung am Patienten sollten körperliche Untersuchungen, Laboruntersuchungen auf Serumamylase und Serumlipase, und bildgebende Verfahren des Abdomens, solche wie Ultraschall und andere geeignete Untersuchungsmethoden, herangezogen werden. Bei Verdacht auf akute Pankreatitis sollte die Gabe von Brentuximab Vedotin ausgesetzt werden. Wenn sich die Diagnose einer akuten Pankreatitis bestätigt, muss Brentuximab Vedotin abgesetzt werden.

Pulmonale Toxizität

Es wurden Fälle von pulmonaler Toxizität, einschließlich Pneumonie, interstitieller Lungenerkrankung und akutem Atemnot-Syndrom (ARDS), einige mit tödlichem Verlauf, bei Patienten berichtet, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden. Obwohl ein kausaler Zusammenhang mit Brentuximab Vedotin nicht gesichert ist, kann das Risiko für eine pulmonale Toxizität nicht ausgeschlossen werden. Im Fall von neu auftretenden oder sich verstärkenden pulmonalen Symptomen (z. B. Husten, Dyspnoe), sollte umgehend eine diagnostische Einschätzung vorgenommen sowie eine angemessene Behandlung von Patienten eingeleitet werden. Es sollte erwogen werden die Dosierung von Brentuximab Vedotin während der Auswertung und bis zur symptomatischen Verbesserung beizubehalten.

Schwere Infektionen und opportunistische Infektionen

Bei Patienten, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden, wurden schwere Infektionen wie Lungenentzündung, Staphylokokken-Bakteriämie, Sepsis/septischer Schock (inklusive tödlichen Ausgängen) und Herpes zoster sowie opportunistische Infektionen wie Pneumocystis-jiroverci Pneumonie und orale Candidiasis berichtet. Die Patienten sollten während der Behandlung sorgfältig dahingehend überwacht werden, ob sich eine mögliche schwere und opportunistische Infektion entwickelt.

Infusionsbedingte Reaktionen

Es wurden Fälle von infusionsbedingten Sofort- und Spät-Reaktionen (IRR) sowie anaphylaktische Reaktionen berichtet.

Die Patienten sollten während und nach der Infusion sorgfältig überwacht werden. Wenn eine anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Gabe von Brentuximab Vedotin sofort und endgültig abgebrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Wenn eine IRR auftritt, muss die Infusion unterbrochen werden und geeignete medizinische Maßnahmen eingeleitet werden. Die Infusion kann nach Abklingen der Symptome wieder mit einer langsameren Geschwindigkeit begonnen werden. Patienten, bei denen bereits eine IRR aufgetreten war, sollten für die nachfolgenden Infusionen entsprechend prämediziert werden. Die Prämedikation kann Paracetamol, ein Antihistaminikum und ein Kortikosteroid enthalten.

Bei Patienten mit Antikörper gegen Brentuximab Vedotin treten IRR häufiger und in schwererer Ausprägung auf (siehe Abschnitt 4.8).

Tumorlysesyndrom

Unter Behandlung mit Brentuximab Vedotin wurden Fälle von Tumorlyse-Syndrom (TLS) berichtet. Bei Patienten mit rasch proliferierenden Tumoren und hoher Tumormasse besteht das Risiko eines Tumorlyse-Syndroms. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht und entsprechend medizinisch behandelt werden. Die Behandlung von TLS kann eine forcierte

Hydrierung, Überwachung der Nierenfunktion, Korrektur von Elektrolytstörungen, anti-hyperurikämische Therapie und eine unterstützende Behandlung umfassen.

Periphere Neuropathie

Eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin kann eine sowohl sensorische als auch motorische periphere Neuropathie verursachen. Eine durch Brentuximab Vedotin ausgelöste periphere Neuropathie ist typischerweise eine Folge kumulativer Exposition zu diesem Arzneimittel und ist in den meisten Fällen reversibel.

Bei den Patienten der Phase-2-Pivotalstudien (SG035-0003 und SG035-0004) betrug die Häufigkeit der bereits zuvor bestehenden peripheren Neuropathie 24 %. Eine behandlungsbedingte Neuropathie trat bei 56 % der Patienten auf. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung waren bei einer Mehrzahl (83 %) der Patienten die Symptome der peripheren Neuropathie verschwunden oder hatten sich gebessert. Bei Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie aufgetreten war, kam es bei 17 % zu einem Abbruch der Behandlung mit Brentuximab Vedotin, bei 13 % zu einer Dosisreduktion und bei 21 % der Patienten wurde die Dosierung verzögert.

Die Häufigkeit der bereits zuvor bestehenden peripheren Neuropathie bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL oder sALCL die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden, betrug 48 %. Eine behandlungsbedingte Neuropathie trat bei 69 % der Patienten auf. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung, war bei der Mehrheit der Patienten, die wiederholt behandelt worden waren und bei denen eine behandlungsbedingte periphere Neuropathie (80 %) aufgetreten war, eine Besserung oder Heilung ihrer Symptome der peripheren Neuropathie eingetreten. Periphere Neuropathie führte bei 21 % der erneut behandelten Patienten zum Absetzen und bei 34 % zu einer Dosisanpassung.

In der Phase-3-Population hatten sich zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung bei einer Mehrzahl der Patienten (85 %) im Brentuximab-Vedotin-Arm die Symptome der peripheren Neuropathie gebessert oder waren verschwunden. Bei 23 % der Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie aufgetreten war, kam es bei 23 % zu einem Abbruch der Behandlung mit Brentuximab Vedotin, bei 29 % zu einer Dosisreduktion, und bei 22 % der Patienten wurde die Gabe der nächsten Dosis verzögert.

Die Patienten sollten auf Anzeichen einer Neuropathie, wie Hypästhesie, Hyperästhesie, Parästhesie, Unwohlsein, ein brennendes Gefühl, neuropathische Schmerzen oder Schwäche überwacht werden. Bei Patienten mit neu auftretender oder sich verschlechternder peripherer Neuropathie kann ein Aufschub der Verabreichung und eine Dosisreduktion von Brentuximab Vedotin oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hämatologische Toxizität

Unter Brentuximab Vedotin können Grad 3 oder Grad 4 Anämie, Thrombozytopenie und anhaltende (≥ 1 Woche) Grad 3 oder Grad 4 Neutropenie auftreten. Vor der Verabreichung

jeder Dosis sollte ein komplettes Blutbild erstellt werden. Wenn sich eine Grad 3 oder Grad 4 Neutropenie entwickelt, siehe Abschnitt 4.2.

Febrile Neutropenie

Unter Behandlung mit Brentuximab Vedotin wurden Fälle von febriler Neutropenie (Fieber unbekannter Ursache, ohne klinisch oder mikrobiologisch dokumentierte Infektion mit $< 1,0 \times 10^9/l$ neutrophile Granulozyten, Fieber $\geq 38,5$ °C; Ref. CTCAE v3) berichtet. Vor der Verabreichung jeder Dosis sollte ein komplettes Blutbild erstellt werden. Die Patienten sollten engmaschig auf Fieber überwacht werden und wenn sich eine febrile Neutropenie entwickelt, entsprechend dem besten medizinischen Verfahren behandelt werden.

Stevens-Johnson-Syndrom und Toxisch epidermale Nekrolyse

Unter Behandlung mit Brentuximab Vedotin wurden Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN) berichtet. Über tödliche Ausgänge wurde berichtet. Wenn ein SJS oder TEN auftritt, muss die Behandlung mit Brentuximab Vedotin abgebrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Gastrointestinale Komplikationen

Gastrointestinale (GI) Komplikationen einschließlich gastrointestinaler Obstruktion, Ileus, Enterokolitis, neutropenische Kolitis, Erosionen, Geschwüre, Perforationen und Hämorrhagie, einige mit Todesfolge, wurden bei Patienten, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden, berichtet. Bei dem Auftreten von neuen oder sich verschlechternden GI-Symptomen sollte umgehend eine diagnostische Auswertung und eine entsprechende Behandlung durchgeführt werden.

Hepatotoxizität

Im Zusammenhang mit Brentuximab Vedotin wurde von einer Hepatotoxizität in Form von erhöhten Alanin-Aminotransferase- (ALT) und Aspartat-Aminotransferase- (AST)-Werten berichtet. Es sind auch schwerwiegende Fälle von Hepatotoxizität, einschließlich Todesfällen, aufgetreten. Vorbestehende Lebererkrankungen, Komorbiditäten und begleitende medikamentöse Behandlung können das Risiko ebenfalls erhöhen. Die Leberfunktion sollte vor dem Beginn einer Behandlung untersucht und bei Patienten, die Brentuximab Vedotin erhalten, regelmäßig überprüft werden. Patienten, bei denen eine Hepatotoxizität auftritt, benötigen eventuell eine Verzögerung der Behandlung, eine Änderung der Dosierung oder einen Abbruch der Behandlung mit Brentuximab Vedotin.

Hyperglykämie

In klinischen Studien wurden bei Patienten mit erhöhtem Body Mass Index (BMI) mit oder ohne Diabetes mellitus in der Anamnese über Fälle von Hyperglykämie berichtet. Allerdings sollten bei jedem Patienten, bei dem ein hyperglykämisches Ereignis auftritt, die

Glukosewerte im Serum eng überwacht werden. Bei Bedarf sollte eine antidiabetische Behandlung verabreicht werden.

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion vor. Verfügbare Daten ergeben, dass die MMAE-Clearance möglicherweise bei schweren Nierenfunktionsstörungen, Leberfunktionsstörungen und durch niedrige Serum-Albumin-Konzentrationen beeinträchtigt werden könnte (siehe Abschnitt 5.2).

Natriumgehalt der sonstigen Bestandteile

Eine Dosis enthält maximal 2,1 mmol (47 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über den CYP3A4-Stoffwechselweg (CYP3A4-Inhibitoren/Induktoren) metabolisiert werden

Die gleichzeitige Gabe von Brentuximab Vedotin mit Ketoconazol, einem starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitor, erhöhte die Exposition von dem Antimikrotubuli-Wirkstoff MMAE um rund 73 %, und beeinflusste die Plasma-Exposition von Brentuximab Vedotin nicht. Daher kann die gleichzeitige Gabe von Brentuximab Vedotin zusammen mit starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren dazu führen, dass die Häufigkeit von Neutropenie zunimmt. Wenn sich eine Neutropenie entwickelt, siehe Tabelle 3-26: Dosierungsempfehlungen für Neutropenie (siehe Abschnitt 4.2).

Die gleichzeitige Gabe von Brentuximab Vedotin mit Rifampicin, einem starken CYP3A4-Induktor, veränderte die Plasma-Exposition von Brentuximab Vedotin nicht. Obwohl die PK-Daten nur begrenzt sind, scheint die gleichzeitige Gabe von Rifampicin zu einer reduzierten Plasma-Konzentrationen von nachweisbaren MMAE-Metaboliten zu führen.

Die gleichzeitige Gabe von Midazolam, einem CYP3A4-Substrat, zusammen mit Brentuximab Vedotin beeinflusste den Metabolismus von Midazolam nicht. Daher ist nicht zu erwarten, dass Brentuximab Vedotin die Exposition von Arzneimitteln, die über CYP3A4-Enzyme metabolisiert werden, beeinflusst.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen in gebärfähigem Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung mit Brentuximab Vedotin zwei zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Brentuximab Vedotin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Brentuximab Vedotin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der potentielle Nutzen für die Mutter ist deutlich größer als das mögliche Risiko für den Fötus. Wenn eine schwangere Frau behandelt werden muss, muss sie deutlich über das potenzielle Risiko für den Fötus hingewiesen werden.

Der Abschnitt Fertilität weiter unten enthält Hinweise zur Beratung von Frauen, deren männliche Partner mit Brentuximab Vedotin behandelt werden.

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Brentuximab Vedotin oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es sollte eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung verzichtet werden soll/die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl das potentielle Risiko des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

In präklinischen Studien verursachte die Behandlung mit Brentuximab Vedotin Hodentoxizität und kann möglicherweise die männliche Fertilität verändern. Es hat sich gezeigt, dass MMAE aneugenische Eigenschaften besitzt (siehe Abschnitt 5.3). Männern, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, wird empfohlen, vor der Behandlung Sperma-Proben einfrieren zu lassen. Männern, die mit diesem Medikament behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach der letzten Dosis kein Kind zu zeugen.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Brentuximab Vedotin kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von ADCETRIS basiert auf den verfügbaren Daten klinischer Studien, dem Named Patient Programm (NPP) und bisherigen Erfahrungen nach der Markteinführung. Die Häufigkeiten der unten und in Tabelle 3-28 beschriebenen Nebenwirkungen wurden auf Basis der Daten von klinischen Studien bestimmt.

ADCETRIS wurde in zwei Phase-2-Studien bei 160 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL oder sALCL als Monotherapie angewendet. Die mediane Anzahl der Zyklen betrug 9 bei den Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL und 7 bei den Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem sALCL. Außerdem wurde ADCETRIS in einer

randomisierten, placebokontrollierten Phase-3-Studie bei 167 von 329 Patienten mit HL und erhöhtem Rezidiv- und Progressionsrisiko nach einer ASCT als Monotherapie angewendet. Die mediane Anzahl verabreichter Zyklen betrug in beiden Studienarmen 15.

Schwere Infektionen und opportunistische Infektionen wurden bei Patienten berichtet, die mit diesem Medikament behandelt wurden, sehr häufig auf (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigsten opportunistischen Infektionen in der Phase-2-Pivotalstudien- und der Phase-3-Studienpopulation waren Herpes zoster und Herpes simplex.

Schwerwiegende Nebenwirkungen in der pivotalen Phase-2- Pivotalstudien- und der Phase-3-Studienpopulation waren: Pneumonie, akutes Atemnotsyndrom, Kopfschmerzen, Neutropenie, Thrombozytopenie, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Fieber, periphere motorische Neuropathie, und periphere sensorische Neuropathie, Hyperglykämie, demyelinisierende Polyneuropathie, Tumorlyse-Syndrom und Stevens-Johnson-Syndrom.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen ($\geq 20\%$) in der pivotalen Phase-2- und der Phase-3-Studienpopulation waren: periphere sensorische Neuropathie, Müdigkeit, Übelkeit, Durchfall, Infektionen der oberen Atemwege, Neutropenie und Husten. Weitere Nebenwirkungen, die ebenfalls mit einer Häufigkeit von $\geq 20\%$ beobachtet wurden, waren Erbrechen und Fieber in den Phase-2-Studien und periphere motorische Neuropathie in der Phase-3-Population.

In der pivotalen Phase-2- und der Phase-3-Studienpopulation führten Nebenwirkungen bei 23 % bzw. 32 % der Patienten, die Brentuximab Vedotin erhielten, zum Abbruch der Behandlung. Schwerwiegende Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Behandlung in zwei oder mehr Patienten in der Phase-2-Pivotalstudien- oder der Phase-3-Studienpopulation führten, waren periphere sensorische Neuropathie und periphere motorische Neuropathie, demyelinisierende Polyneuropathie, die rezidivierende Hodgkin Krankheit, Erbrechen und akutes Atemnotsyndrom. Auch Parästhesien führten bei zwei oder mehr Patienten in der pivotalen Phase-2- oder der Phase-3-Studienpopulation zum Abbruch der Behandlung.

Die Sicherheitsdaten bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL ohne vorausgegangene Stammzelltransplantation und mit einer Behandlung in der empfohlenen Dosierung von 1,8 mg/kg alle drei Wochen in der Phase I in Dosis-Eskalations- und klinisch-pharmakologischen Studien (n = 15 Patienten) sowie bei dem NPP (n = 26 Patienten) (siehe Abschnitt 5.1), entsprachen dem Sicherheitsprofil der zulassungsrelevanten klinischen Studien.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von ADCETRIS sind gemäß MedDRA-System nach Organklassen und dem bevorzugten Terminus aufgelistet (siehe Tabelle 3-28). Innerhalb der Systemorganklassen wird die Häufigkeit der Nebenwirkungen wie folgt klassifiziert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-28: Nebenwirkungen von ADCETRIS

Organklasse	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Infektion ^a , Infektion der oberen Atemwege
Häufig	Sepsis/septischer Schock, Herpes zoster, Pneumonie, Herpes simplex
Gelegentlich	Orale Candidiasis, Pneumocystis-jiroveci Pneumonie, Staphylokokken-Bakteriämie
Häufigkeit nicht bekannt	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig	Neutropenie
Häufig	Anämie, Thrombozytopenie
Häufigkeit nicht bekannt	Febrile Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufigkeit nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Hyperglykämie
Gelegentlich	Tumorlyse-Syndrom
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Periphere sensorische Neuropathie, periphere motorische Neuropathie
Häufig	Schwindel, demyelinisierende Polyneuropathie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	
Sehr häufig	Husten, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Bauchschmerzen
Gelegentlich	Akute Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Erhöhte Alanin-Aminotransferase/Aspartat-Aminotransferase (ALT/AST)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Haarausfall, Juckreiz
Häufig	Hautausschlag

Organklasse	Nebenwirkungen
Selten	Stevens-Johnson-Syndrom/Toxisch epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig	Myalgie, Arthralgie
Häufig	Rückenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Müdigkeit, Schüttelfrost, Fieber, infusionsbedingte Reaktionen ^b
Untersuchungen	
Sehr häufig	Gewichtsverlust

a: Zu den Begriffen, die unter der Organklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ gemeldet wurden, gehören Sepsis/septischer Schock, Infektionen der oberen Atemwege, Herpes zoster und Lungenentzündung.

b: Zu den Begriffen, die unter IRR berichtet wurden, gehörten Kopfschmerzen, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Erbrechen, Schüttelfrost, Übelkeit, Atemnot, Juckreiz und Husten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neutropenie führte bei 14 % bzw. 22 % der Patienten in der pivotalen Phase-2- bzw. der Phase-3-Studienpopulation dazu, dass die Verabreichung der nächsten Dosis verzögert wurde.

Unter dieser Behandlung kann sich eine schwere und länger anhaltende (≥ 1 Woche) Neutropenie entwickeln, wodurch sich das Risiko der Patienten für schwere Infektionen erhöhen kann. Die In der Phase-2-Population war die mittlere Dauer der Grad 3 oder Grad 4 Neutropenie war beschränkt (1 Woche); 2 % der Patienten hatten eine Grad 4-Neutropenie, die ≥ 7 Tage dauerte. Weniger als die Hälfte der Patienten in der pivotalen Phase 2-Population mit Grad 3 oder Grad 4 Neutropenie wies zeitlich assoziierte Infektionen auf und die Mehrheit der zeitlich assoziierten Infektionen hatte einen Schweregrad von 1 oder 2.

Im Brentuximab-Vedotin-Arm der Phase-3-Population trat bei 22 % der Patienten Neutropenie vom Schweregrad 3 auf und bei 7 % Neutropenie vom Schweregrad 4. Bei keinem der Patienten musste aufgrund der Neutropenie die Dosis reduziert oder die Behandlung abgebrochen werden.

Schwerwiegende Infektionen traten im Brentuximab-Vedotin-Arm der Phase-3-Population bei 9 % der Patienten auf. Es wurden keine Fälle von Bakteriämie, Sepsis oder septischem Schock im Brentuximab-Vedotin-Arm beobachtet.

Periphere sensorische Neuropathie gab bei 13 % bzw. 16 % der Patienten in der Phase-2- bzw. der Phase-3-Population Anlass zu Dosisverzögerungen. Zusätzlich dazu führten periphere motorische Neuropathie und Infektionen der oberen Atemwege jeweils bei 6 % der Phase-3-Population zu Dosisverzögerungen.

Periphere sensorische Neuropathie gab bei 9 % bzw. 22 % der Patienten in der Phase-2- bzw. der Phase-3-Population Anlass zu Dosisreduktionen. Zusätzlich dazu führte eine periphere motorische Neuropathie bei 6 % der Phase-3-Population zu Dosisverzögerungen. 90 % der Patienten der Phase 2-Studien und 68 % der Patienten in der Phase-3-Studie blieben während der Behandlung bei der empfohlenen Dosis von 1,8 mg/kg.

Bei Patienten in der Phase-2-Population, bei denen eine periphere Neuropathie auftrat, betrug die mittlere Nachverfolgungszeit (Median) von Ende der Behandlung bis zur letzten Untersuchung ca. 48,9 Wochen. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung waren bei 83 % der 89 Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie aufgetreten war, einige der Symptome der peripheren Neuropathie verschwunden oder hatten sich gebessert. Die mittlere Zeit (Median) von Beginn bis zum Verschwinden oder der Verbesserung aller Ereignisse betrug 16 Wochen (Bereich von 0,3 Wochen bis 106,6 Wochen).

Bei denjenigen Patienten aus der Phase-3-Population, bei denen eine periphere Neuropathie auftrat, betrug die mediane Nachverfolgungszeit ab dem Ende der Behandlung bis zur letzten Untersuchung ca. 98 Wochen. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung waren bei 85 % der Patienten im Brentuximab-Vedotin-Arm, bei denen eine periphere Neuropathie aufgetreten war, die Symptome der peripheren Neuropathie verschwunden oder hatten sich gebessert. Insgesamt betrug die mediane Dauer bis zum Verschwinden oder der Verbesserung der peripheren Neuropathie-Ereignisse 23,4 Wochen (Bereich von 0,1 Wochen bis 138,3 Wochen).

IRR traten bei 11 % bzw. 15 % der Patienten in der pivotalen Phase-2- und der Phase-3-Studienpopulation auf. Die unerwünschten Ereignisse, die in einer der beiden Populationen (Phase 2 oder Phase 3) am häufigsten mit IRR assoziiert waren, waren gering- bis mittelgradig ausgeprägt (Schweregrad 1 oder 2). Hierzu zählten Kopfschmerzen, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Erbrechen, Schüttelfrost, Übelkeit, Atemnot, Juckreiz und Husten.

Anaphylaktische Reaktionen wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Symptome einer anaphylaktischen Reaktion können unter anderem Urtikaria, Angioödem, Hypotonie und Bronchospasmus umfassen, müssen sich aber nicht darauf beschränken.

Febrile Neutropenie wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.2). Bei einem Patienten in einer Phase-1-Dosiseskalationsstudie entwickelte sich nach Verabreichung einer einzelnen Dosis von 3,6 mg/kg Brentuximab Vedotin eine febrile Neutropenie Grad 5.

Immunogenität

Patienten mit rezidiertem oder refraktärem HL oder sALCL wurden in zwei Phase-2-Pivotalstudien alle 3 Wochen mit einem empfindlichen Elektrochemilumineszenz-Immunoassay auf Antikörper gegen Brentuximab Vedotin getestet. Patienten aus der Phase-3-Studie, mit HL und erhöhtem Rezidiv- und Progressionsrisiko nach einer ASCT, wurden ebenfalls getestet. Etwa 7 % der Patienten in diesen Phase-2-Studien und 6 % der Patienten im

Brentuximab-Vedotin-Arm der Phase-3-Studie entwickelten dauerhaft Antikörper gegen den Wirkstoff (ADA; anti-drug antibodies). Bei zwei Patienten in den Phase-2-Studien und zwei Patienten in der Phase-3-Studie traten Nebenwirkungen auf, die IRR entsprachen und die zum Abbruch der Behandlung führten.

Das Vorhandensein von Antikörpern gegen Brentuximab Vedotin korrelierte nicht mit einem klinisch relevanten Rückgang der Brentuximab Vedotin Serumspiegel und führte nicht zu einer Verminderung der Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin. Obwohl das Vorhandensein von Antikörpern gegen Brentuximab Vedotin nicht zwangsläufig die Entwicklung einer IRR prognostiziert, gab es eine höhere Inzidenz von IRR bei Patienten, die anhaltend ADA-positiv waren im Vergleich zu Patienten, die temporär ADA-positiv und nie ADA-positiv waren.

Wiederholungsbehandlung

Eine erneute Behandlung mit ADCETRIS wurde bei 21 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL und bei 8 Patienten mit rezidiviertem sALCL durchgeführt. Die mittlere Anzahl der Zyklen betrug 7 (Bereich 2 - 37 Zyklen) (siehe Abschnitt 5.1). Die Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Patienten, die erneut mit ADCETRIS behandelt wurden, entsprach denen, die in den kombinierten Phase-2-Pivotalstudien beobachtet wurden, mit Ausnahme der peripheren motorischen Neuropathie, die eine höhere Häufigkeit (28 % gegenüber 9 % in den Phase-2-Pivotalstudien) aufwies und die in erster Linie Grad 1 oder 2 war. Die Patienten zeigten auch eine höhere Häufigkeit von Gelenkschmerzen, Anämie Grad 3 und Rückenschmerzen im Vergleich zu den Patienten, die in den kombinierten Phase-2-Pivotalstudien beobachtet wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51-59

63225 Langen

Tel: +49 6103 77 0

Fax: +49 6103 77 1234

Website: www.pei.de

anzuzeigen.

Überdosierung

Es gibt kein bekanntes Antidot bei einer Überdosierung mit Brentuximab Vedotin. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient engmaschig auf Nebenwirkungen, vor allem

Neutropenie, überwacht werden und eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Rekonstitution/Verdünnung: Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Allerdings wurde die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung bei 2 - 8 °C für bis zu 24 Stunden nachgewiesen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben stammen aus dem EPAR Annex II zu Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) in der aktuell vorliegenden Version (2):

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anhang IV des EPAR führt aus (2):

Der CHMP hat die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten unter Berücksichtigung der Bestimmungen von Artikel 14 Absatz 11 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 überprüft und ist der Ansicht, dass, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird, das neue Anwendungsgebiet im Vergleich zu den bestehenden von signifikantem klinischem Nutzen ist.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden geplanten Maßnahmen zur Pharmakovigilanz und Risikominimierung werden in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans (EU-RMP) (3) beschrieben und sind im EPAR (2) veröffentlicht (siehe Tabelle 3-29):

Tabelle 3-29: Zusammenfassung des Risikomanagementplans (RMP Vers. 6.3 nach Table V.3 Summary Table of Risk Minimization Measure)

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)	<p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Bei mit Brentuximab Vedotin behandelten Patienten kann eine Reaktivierung des John Cunningham Virus (JCV) auftreten, die zu einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) und zum Tod führen kann. PML wurde bei Patienten berichtet, die diese Behandlung erhielten, nachdem sie zuvor mehrere andere Chemotherapien erhalten hatten. PML ist eine seltene demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems, die durch die Reaktivierung von latenter JCV verursacht wird und oft tödlich verläuft.</p> <p>Die Patienten sollten genau auf neue oder sich verschlechternde neurologische und kognitive Anzeichen oder Symptome für Verhaltensveränderungen, die möglicherweise auf eine PML hinweisen, überwacht werden. Die Verabreichung von Brentuximab Vedotin sollte bei jedem Verdacht auf PML unterbrochen werden. Möglichkeiten zur Abklärung des PML-Verdachts schließen neurologische Untersuchung, Gadolinium-Kontrast-MRT des Gehirns und Liquor-PCR-Untersuchung auf JCV-DNA oder Gehirn-Biopsie mit Nachweis von JCV ein. Eine negative JCV-PCR schließt PML nicht aus. Zusätzliche Nachuntersuchungen können gerechtfertigt sein, wenn keine alternative Diagnose gestellt werden kann. Die Verabreichung der Brentuximab Vedotin Dosen muss dauerhaft beendet werden, wenn die Diagnose von PML bestätigt wird.</p> <p>Der Arzt sollte insbesondere auf Symptome achten, die auf eine PML hinweisen, und die der Patient möglicherweise nicht bemerkt (z. B. kognitive, neurologische oder psychiatrische Symptome).</p>	Keine
Pulmonale Toxizität in Verbindung mit der gleichzeitigen Gabe von Bleomycin und Brentuximab Vedotin	<p>FI, Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen;</p> <p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Die kombinierte Anwendung von Bleomycin und Brentuximab Vedotin verursacht pulmonale Toxizität und ist daher kontraindiziert.</p> <p>Es wurden Fälle von pulmonaler Toxizität, einschließlich Pneumonie, interstitieller Lungenerkrankung und akutem Atemnot-Syndrom (ARDS), einige mit tödlichem Verlauf, bei Patienten berichtet, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden. Obwohl ein kausaler Zusammenhang mit Brentuximab Vedotin nicht gesichert ist, kann das Risiko für eine pulmonale Toxizität nicht ausgeschlossen werden. Im Fall von neu auftretenden oder sich verstärkenden pulmonalen Symptomen (z. B. Husten, Dyspnoe), sollte umgehend eine diagnostische Einschätzung vorgenommen sowie eine angemessene Behandlung von Patienten eingeleitet werden. Es sollte erwogen</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	werden die Dosierung von Brentuximab Vedotin während der Auswertung und bis zur symptomatischen Verbesserung beizubehalten.	
Periphere Neuropathie (sensorisch und motorisch)	<p>FI, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin kann eine sowohl sensorische als auch motorische periphere Neuropathie verursachen. Eine durch Brentuximab Vedotin ausgelöste periphere Neuropathie ist typischerweise eine Folge kumulativer Exposition zu diesem Arzneimittel und ist in den meisten Fällen reversibel.</p> <p>Bei den Patienten der Phase-2-Pivotalstudien (SG035-0003 und SG035-0004) betrug die Häufigkeit der bereits zuvor bestehenden peripheren Neuropathie 24 %. Eine behandlungsbedingte Neuropathie trat bei 56 % der Patienten auf. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung waren bei einer Mehrzahl (83 %) der Patienten die Symptome der peripheren Neuropathie verschwunden oder hatten sich gebessert. Bei Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie aufgetreten war, kam es bei 17 % zu einem Abbruch der Behandlung mit Brentuximab Vedotin, bei 13 % zu einer Dosisreduktion und bei 21 % der Patienten wurde die Dosierung verzögert.</p> <p>Die Häufigkeit der bereits zuvor bestehenden peripheren Neuropathie bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL oder sALCL, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden, betrug 48 %. Eine behandlungsbedingte Neuropathie trat bei 69 % der Patienten auf. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung, war bei der Mehrheit der Patienten, die wiederholt behandelt worden waren und bei denen eine behandlungsbedingte periphere Neuropathie (80 %) aufgetreten war, eine Besserung oder Heilung ihrer Symptome der peripheren Neuropathie eingetreten. Periphere Neuropathie führte bei 21 % der erneut behandelten Patienten zum Absetzen und bei 34 % zu einer Dosisanpassung.</p> <p>In der Phase-3-Population hatten sich zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung bei einer Mehrzahl der Patienten (85 %) im Brentuximab-Vedotin-Arm die Symptome der peripheren Neuropathie gebessert oder waren verschwunden. Bei 23 % der Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie aufgetreten war, kam es zu einem Abbruch der Behandlung mit Brentuximab Vedotin, bei 29 % zu einer Dosisreduktion, und bei 22 % der Patienten wurde die Gabe der nächsten Dosis verzögert.</p> <p>Die Patienten sollten auf Anzeichen einer Neuropathie, wie Hypästhesie, Hyperästhesie, Parästhesie, Unwohlsein, ein brennendes Gefühl, neuropathische Schmerzen oder Schwäche überwacht werden. Bei Patienten mit neu auftretender oder sich verschlechternder peripherer Neuropathie kann ein Aufschub der Verabreichung und eine Dosisreduktion von Brentuximab Vedotin oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich werden.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>Bei Patienten mit peripherer Neuropathie Grad 4 ist ein Absetzen der Behandlung mit Brentuximab Vedotin empfohlen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).</p> <p>Periphere sensorische Neuropathie gab bei 13 % bzw. 16 % der Patienten in der Phase-2- bzw. der Phase-3-Population Anlass zu Dosisverzögerungen. Zusätzlich dazu führten periphere motorische Neuropathie und Infektionen der oberen Atemwege jeweils bei 6 % der Phase-3-Population zu Dosisverzögerungen.</p> <p>Periphere sensorische Neuropathie gab bei 9 % bzw. 22 % der Patienten in der Phase-2- bzw. der Phase-3-Population Anlass zu Dosisreduktionen. Zusätzlich dazu führte eine periphere motorische Neuropathie bei 6 % der Phase-3-Population zu Dosisverzögerungen. 90 % der Patienten der Phase 2- Studien und 68 % der Patienten in der Phase-3-Studie blieben während der Behandlung bei der empfohlenen Dosis von 1,8 mg/kg.</p> <p>Bei Patienten in der Phase-2-Population, bei denen eine periphere Neuropathie auftrat, betrug die mittlere Nachverfolgungszeit (Median) von Ende der Behandlung bis zur letzten Untersuchung ca. 48,9 Wochen. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung waren bei 83 % der 89 Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie aufgetreten war, einige der Symptome der peripheren Neuropathie verschwunden oder hatten sich gebessert. Die mittlere Zeit (Median) von Beginn bis zum Verschwinden oder der Verbesserung aller Ereignisse betrug 16 Wochen (Bereich von 0,3 Wochen bis 106,6 Wochen).</p> <p>Bei denjenigen Patienten aus der Phase-3-Population, bei denen eine periphere Neuropathie auftrat, betrug die mediane Nachverfolgungszeit ab dem Ende der Behandlung bis zur letzten Untersuchung ca. 98 Wochen. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung waren bei 85 % der Patienten im Brentuximab-Vedotin-Arm, bei denen eine periphere Neuropathie aufgetreten war, die Symptome der peripheren Neuropathie verschwunden oder hatten sich gebessert. Insgesamt betrug die mediane Dauer bis zum Verschwinden oder der Verbesserung der peripheren Neuropathie-Ereignisse 23,4 Wochen (Bereich von 0,1 Wochen bis 138,3 Wochen).</p>	
Neutropenie	<p>FI, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Wenn sich während der Behandlung eine Neutropenie entwickelt, sollte die Gabe der nächsten Dosis verzögert werden.</p> <p>Unter Brentuximab Vedotin kann eine verlängerte (≥ 1 Woche) Neutropenie 3. oder 4. Grades auftreten. Vor jeder Gabe sollte bei den Patienten ein großes Blutbild bestimmt werden.</p> <p>Hinweise zum Auftreten einer Neutropenie 3. oder 4. Grades stehen in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>Neutropenie führte bei 14 % bzw. 22 % der Patienten in der pivotalen Phase-2- bzw. der Phase-3- Studienpopulation dazu, dass die Verabreichung der nächsten Dosis verzögert wurde.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>Unter dieser Behandlung kann sich eine schwere und länger anhaltende (≥ 1 Woche) Neutropenie entwickeln, wodurch sich das Risiko der Patienten für schwere Infektionen erhöhen kann. In der Phase-2-Population war die mittlere Dauer der Grad 3 oder Grad 4 Neutropenie beschränkt (1 Woche); 2 % der Patienten hatten eine Grad 4-Neutropenie, die ≥ 7 Tage dauerte. Weniger als die Hälfte der Patienten in der pivotalen Phase-2-Population mit Grad 3 oder Grad 4 Neutropenie wies zeitlich assoziierte Infektionen auf und die Mehrheit der zeitlich assoziierten Infektionen hatte einen Schweregrad von 1 oder 2.</p> <p>Im Brentuximab-Vedotin-Arm der Phase-3-Population trat bei 22 % der Patienten Neutropenie vom Schweregrad 3 auf und bei 7 % Neutropenie vom Schweregrad 4. Bei keinem der Patienten musste aufgrund der Neutropenie die Dosis reduziert oder die Behandlung abgebrochen werden.</p>	
Febrile Neutropenie	<p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Unter Behandlung mit Brentuximab Vedotin wurden Fälle von febriler Neutropenie (Fieber unbekannter Ursache, ohne klinisch oder mikrobiologisch dokumentierter Infektion mit $< 1,0 \times 10^9/l$ neutrophile Granulozyten, Fieber $\geq 38,5$ °C; Ref. CTCAE v3) berichtet. Vor der Verabreichung jeder Dosis sollte ein komplettes Blutbild erstellt werden. Die Patienten sollten engmaschig auf Fieber überwacht werden und wenn sich eine febrile Neutropenie entwickelt, entsprechend dem besten medizinischen Verfahren behandelt werden.</p> <p>Febrile Neutropenie wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.2). Bei einem Patienten in einer Phase-1-Dosiseskalationsstudie entwickelte sich nach Verabreichung einer einzelnen Dosis von 3,6 mg/kg Brentuximab Vedotin eine febrile Neutropenie Grad 5.</p>	Keine
Thrombozytopenie	<p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Unter Brentuximab Vedotin kann eine Grad 3 oder Grad 4 Thrombozytopenie auftreten. Vor der Verabreichung jeder Dosis sollte ein komplettes Blutbild erstellt werden.</p>	Keine
Anämie	<p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Unter Brentuximab Vedotin kann eine Grad 3 oder Grad 4 Anämie auftreten. Vor der Verabreichung jeder Dosis sollte ein komplettes Blutbild erstellt werden.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Infektion, einschließlich Bakteriämie / Sepsis / septischer Schock	<p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Bei Patienten, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden, wurden schwere Infektionen wie Lungenentzündung, Staphylokokken-Bakteriämie, Sepsis/septischer Schock (inklusive tödlichen Ausgängen) und Herpes zoster berichtet. Die Patienten sollten während der Behandlung sorgfältig dahingehend überwacht werden, ob sich eine mögliche schwere und opportunistische Infektion entwickelt.</p> <p>Schwerwiegende Infektionen traten im Brentuximab-Vedotin-Arm der Phase-3-Population bei 9 % der Patienten auf. Es wurden keine Fälle von Bakteriämie, Sepsis oder septischem Schock im Brentuximab-Vedotin-Arm beobachtet.</p>	Keine
Opportunistische Infektion	<p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Bei Patienten, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden, wurden schwere opportunistische Infektionen wie Pneumocystis-jiroverci Pneumonie und orale Candidiasis berichtet. Die Patienten sollten während der Behandlung sorgfältig dahingehend überwacht werden, ob sich eine mögliche schwere und opportunistische Infektion entwickelt.</p> <p>Schwere Infektionen und opportunistische Infektionen traten bei Patienten, die mit diesem Medikament behandelt wurden, sehr häufig auf (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigsten opportunistischen Infektionen in der Phase-2-Pivotalstudien- und der Phase-3-Studienpopulation waren Herpes zoster und Herpes simplex.</p>	Keine
Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)	<p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Es wurden Fälle von infusionsbedingten Sofort- und Spät-Reaktionen (IRR) sowie anaphylaktische Reaktionen berichtet. Die Patienten sollten während und nach der Infusion sorgfältig überwacht werden. Wenn eine anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Gabe von Brentuximab Vedotin sofort und endgültig abgebrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.</p> <p>Wenn eine IRR auftritt, muss die Infusion unterbrochen werden und geeignete medizinische Maßnahmen eingeleitet werden. Die Infusion kann nach Abklingen der Symptome wieder mit einer langsameren Geschwindigkeit begonnen werden. Patienten, bei denen bereits eine IRR aufgetreten war, sollten für die nachfolgenden Infusionen entsprechend prämediziert werden. Die Prämedikation kann Paracetamol, ein Antihistaminikum und ein Kortikosteroid enthalten.</p> <p>Bei Patienten mit Antikörper gegen Brentuximab Vedotin treten IRR häufiger und in schwererer Ausprägung auf (siehe</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>Abschnitt 4.8).</p> <p>IRR traten bei 11 % bzw. 15 % der Patienten in der pivotalen Phase-2- und der Phase-3- Studienpopulation auf. Die unerwünschten Ereignisse, die in einer der beiden Populationen (Phase 2 oder Phase 3) am häufigsten mit IRR assoziiert waren, waren gering- bis mittelgradig ausgeprägt (Schweregrad 1 oder 2). Hierzu zählten Kopfschmerzen, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Erbrechen, Schüttelfrost, Übelkeit, Atemnot, Juckreiz und Husten. Anaphylaktische Reaktionen wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Symptome einer anaphylaktischen Reaktion können unter anderem Urtikaria, Angioödem, Hypotonie und Bronchospasmus umfassen, müssen sich aber nicht darauf beschränken.</p>	
Hyperglykämie	<p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>In klinischen Studien wurden bei Patienten mit erhöhtem Body Mass Index (BMI) mit oder ohne Diabetes mellitus in der Anamnese über Fälle von Hyperglykämie berichtet. Allerdings sollten bei jedem Patienten, bei dem ein hyperglykämisches Ereignis auftritt, die Glukosewerte im Serum eng überwacht werden. Bei Bedarf sollte eine antidiabetische Behandlung verabreicht werden.</p>	Keine
Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) / Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)	<p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Unter Behandlung mit Brentuximab Vedotin wurden Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN) berichtet. Über tödliche Ausgänge wurde berichtet.</p> <p>Wenn ein SJS oder TEN auftritt, muss die Behandlung mit Brentuximab Vedotin abgebrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.</p>	Keine
Tumorlyse-Syndrom (TLS)	<p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Unter Behandlung mit Brentuximab Vedotin wurden Fälle von Tumorlyse-Syndrom (TLS) berichtet. Bei Patienten mit rasch proliferierenden Tumoren und hoher Tumorlast besteht das Risiko eines Tumorlyse-Syndroms. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht und entsprechend medizinisch behandelt werden. Die Behandlung von TLS kann eine forcierte Hydrierung, Überwachung der Nierenfunktion, Korrektur von Elektrolytstörungen, anti-hyperurikämische Therapie und eine unterstützende Behandlung umfassen.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Antikörper gegen die Behandlung	<p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Es wurden Fälle von infusionsbedingten Sofort- und Spät-Reaktionen (IRR) sowie anaphylaktische Reaktionen berichtet. Die Patienten sollten während und nach der Infusion sorgfältig überwacht werden. Wenn eine anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Gabe von Brentuximab Vedotin sofort und endgültig abgebrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.</p> <p>Wenn eine IRR auftritt, muss die Infusion unterbrochen werden und geeignete medizinische Maßnahmen eingeleitet werden. Die Infusion kann nach Abklingen der Symptome wieder mit einer langsameren Geschwindigkeit begonnen werden. Patienten, bei denen bereits eine IRR aufgetreten war, sollten für die nachfolgenden Infusionen entsprechend prämediziert werden. Die Prämedikation kann Paracetamol, ein Antihistaminikum und ein Kortikosteroid enthalten. Bei Patienten mit Antikörper gegen Brentuximab Vedotin treten IRR häufiger und in schwererer Ausprägung auf (siehe Abschnitt 4.8).</p> <p>IRR traten bei 11 % bzw. 15 % der Patienten in der pivotalen Phase-2- und der Phase-3- Studienpopulation auf. Die unerwünschten Ereignisse, die in einer der beiden Populationen (Phase 2 oder Phase 3) am häufigsten mit IRR assoziiert waren, waren gering- bis mittelgradig ausgeprägt (Schweregrad 1 oder 2). Hierzu zählten Kopfschmerzen, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Erbrechen, Schüttelfrost, Übelkeit, Atemnot, Juckreiz und Husten.</p> <p>Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL oder sALCL wurden in zwei Phase-2-Pivotalstudien alle 3 Wochen mit einem empfindlichen Elektrochemilumineszenz-Immunoassay auf Antikörper gegen Brentuximab Vedotin getestet. Patienten aus der Phase-3-Studie, mit HL und erhöhtem Rezidiv- und Progressionsrisiko nach einer ASCT, wurden ebenfalls getestet. Etwa 7 % der Patienten in den Phase-2-Studien und 6 % der Patienten im Brentuximab-Vedotin-Arm der Phase-3-Studie entwickelten dauerhaft Antikörper gegen den Wirkstoff (ADA; anti-drug antibodies). Bei zwei Patienten in den Phase-2-Studien und zwei Patienten in der Phase-3-Studie traten Nebenwirkungen auf, die IRR entsprachen und die zum Abbruch der Behandlung führten.</p> <p>Das Vorhandensein von Antikörpern gegen Brentuximab Vedotin korrelierte nicht mit einem klinisch relevanten Rückgang der Brentuximab Vedotin Serumspiegel und führte nicht zu einer Verminderung der Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin. Obwohl das Vorhandensein von Antikörpern gegen Brentuximab Vedotin nicht zwangsläufig die Entwicklung einer IRR prognostiziert, gab es eine höhere Inzidenz von IRR bei Patienten, die anhaltend ADA-positiv waren im Vergleich zu Patienten, die temporär ADA-positiv und nie ADA-positiv waren.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige mögliche Risiken		
Akute Pankreatitis	<p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Bei Patienten, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden, wurde akute Pankreatitis beobachtet. Über Fälle mit tödlichem Ausgang wurde berichtet.</p> <p>Patienten sollen engmaschig hinsichtlich neu auftretender oder sich verschlimmernder Schmerzen im Abdomen kontrolliert werden. Diese Schmerzen könnten auf eine akute Pankreatitis hindeuten. Für die Abklärung am Patienten sollten körperliche Untersuchungen, Laboruntersuchungen auf Serumamylase und Serumlipase, und bildgebende Verfahren des Abdomens, solche wie Ultraschall und andere geeignete Untersuchungsmethoden, herangezogen werden. Bei Verdacht auf akute Pankreatitis sollte die Gabe von Brentuximab Vedotin ausgesetzt werden. Wenn sich die Diagnose einer akuten Pankreatitis bestätigt, muss Brentuximab Vedotin abgesetzt werden.</p>	Keine
Hepatotoxizität	<p>FI, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Im Zusammenhang mit Brentuximab Vedotin wurde von einer Hepatotoxizität in Form von erhöhten Alanin-Aminotransferase-(ALT) und Aspartat-Aminotransferase- (AST)-Werten berichtet. Es sind auch schwerwiegende Fälle von Hepatotoxizität, einschließlich Todesfällen, aufgetreten.</p> <p>Vorbestehende Lebererkrankungen, Komorbiditäten und begleitende medikamentöse Behandlung können das Risiko ebenfalls erhöhen. Die Leberfunktion sollte vor dem Beginn einer Behandlung untersucht und bei Patienten, die Brentuximab Vedotin erhalten, regelmäßig überprüft werden. Patienten, bei denen eine Hepatotoxizität auftritt, benötigen eventuell eine Verzögerung der Behandlung, eine Änderung der Dosierung oder einen Abbruch der Behandlung mit Brentuximab Vedotin.</p>	Keine
Pulmonale Toxizität	<p>FI, Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen;</p> <p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Die kombinierte Anwendung von Bleomycin und Brentuximab Vedotin ist kontraindiziert, da dies pulmonale Toxizität verursacht.</p> <p>Es wurden Fälle von pulmonaler Toxizität, einschließlich Pneumonie, interstitieller Lungenerkrankung und akutem Atemnot-Syndrom (ARDS), einige mit tödlichem Verlauf, bei Patienten berichtet, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden. Obwohl ein kausaler Zusammenhang mit Brentuximab</p>	Keine Angabe

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	Vedotin nicht gesichert ist, kann das Risiko für eine pulmonale Toxizität nicht ausgeschlossen werden. Im Fall von neu auftretenden oder sich verstärkenden pulmonalen Symptomen (z. B. Husten, Dyspnoe), sollte umgehend eine diagnostische Einschätzung vorgenommen sowie eine angemessene Behandlung von Patienten eingeleitet werden. Es sollte erwogen werden die Dosierung von Brentuximab Vedotin während der Auswertung und bis zur symptomatischen Verbesserung beizubehalten.	
Gastrointestinale Komplikationen	FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen Gastrointestinale (GI) Komplikationen einschließlich gastrointestinaler Obstruktion, Ileus, Enterokolitis, neutropenische Kolitis, Erosionen, Geschwüre, Perforationen und Hämorrhagie, einige mit Todesfolge, wurden bei Patienten, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden, berichtet. Bei dem Auftreten von neuen oder sich verschlechternden GI-Symptomen sollte umgehend eine diagnostische Auswertung und eine entsprechende Behandlung durchgeführt werden.	Keine
Reproduktions-toxizität	FI, Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit FI, Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit <u>Frauen in gebärfähigem Alter</u> Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung mit Brentuximab Vedotin zwei zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. <u>Schwangerschaft</u> Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Brentuximab Vedotin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Brentuximab Vedotin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der potentielle Nutzen für die Mutter ist deutlich größer als das mögliche Risiko für den Fötus. Wenn eine schwangere Frau behandelt werden muss, muss sie deutlich über das potenzielle Risiko für den Fötus hingewiesen werden. <u>Stillzeit</u> Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Brentuximab Vedotin oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es sollte eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung verzichtet werden soll/die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl das potentielle Risiko des Stillens für das Kind als auch	Keine

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.</p> <p><u>Fertilität</u></p> <p>In präklinischen Studien verursachte die Behandlung mit Brentuximab Vedotin Hodentoxizität und kann möglicherweise die männliche Fertilität verändern. Es hat sich gezeigt, dass MMAE aneugenische Eigenschaften besitzt (siehe Abschnitt 5.3). Männern, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, wird empfohlen, vor der Behandlung Sperma-Proben einfrieren zu lassen. Männern, die mit diesem Medikament behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach der letzten Dosis kein Kind zu zeugen.</p> <p>In einem <i>In-vivo</i>-Knochenmark-Mikrokerntest bei Ratten wurde nachgewiesen, dass MMAE aneugenische Eigenschaften besitzt. Diese Ergebnisse waren konsistent mit der pharmakologischen Wirkung von MMAE auf den mitotischen Spindelapparat (Unterbrechung des Mikrotubuli-Netzes) in den Zellen.</p> <p>Die Auswirkungen von Brentuximab Vedotin auf die männliche und weibliche Fertilität wurden nicht im Menschen untersucht. Allerdings weisen die Ergebnisse von Toxizitätsstudien an Ratten, denen wiederholt Dosen von Brentuximab Vedotin verabreicht wurden, auf eine mögliche Beeinträchtigung der männlichen Fortpflanzungsfähigkeit und Fruchtbarkeit hin. Testikuläre Atrophie und Degeneration waren nach einer 16-wöchigen behandlungsfreien Phase teilweise reversibel.</p> <p>Brentuximab Vedotin verursachte Embryo-fetale Letalität bei trächtigen weiblichen Ratten.</p> <p>In präklinischen Studien wurden lymphoide Depletion und ein verringertes Gewicht des Thymus beobachtet, was durch die pharmakologische Störung der Mikrotubuli verursacht durch das aus Brentuximab Vedotin freigesetzte MMAE erklärt werden kann.</p>	
Thymusabbau (Kinder)	<p>FI, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>FI, Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit</p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern (unter 18 Jahren) ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p> <p>In präklinischen Studien wurden lymphoide Depletion und ein verringertes Gewicht des Thymus beobachtet, was durch die pharmakologische Störung der Mikrotubuli verursacht durch das aus Brentuximab Vedotin freigesetzte MMAE erklärt werden kann.</p>	Keine
Wechselwirkung mit CYP3A4-Aktivität verändernden Arzneimitteln	<p>FI, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>FI, Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen</p> <p>FI, Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p><u>Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über den CYP3A4-Stoffwechselweg (CYP3A4-Inhibitoren/Induktoren)</u></p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p><u>metabolisiert werden</u></p> <p>Die gleichzeitige Gabe von Brentuximab Vedotin mit Ketoconazol, einem starken CYP3A4- und Pgp- Inhibitor, erhöhte die Exposition von dem Antimikrotubuli-Wirkstoff MMAE um rund 73 %, und beeinflusste die Plasma-Exposition von Brentuximab Vedotin nicht. Daher kann die gleichzeitige Gabe von Brentuximab Vedotin zusammen mit starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren dazu führen, dass die Häufigkeit von Neutropenie zunimmt. Wenn sich eine Neutropenie entwickelt, siehe Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für Neutropenie (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p>Die gleichzeitige Gabe von Brentuximab Vedotin mit Rifampicin, einem starken CYP3A4-Induktor, veränderte die Plasma-Exposition von Brentuximab Vedotin nicht. Obwohl die PK-Daten nur begrenzt sind, scheint die gleichzeitige Gabe von Rifampicin zu einer reduzierten Plasma-Konzentrationen von nachweisbaren MMAE-Metaboliten zu führen.</p> <p>Die gleichzeitige Gabe von Midazolam, einem CYP3A4-Substrat, zusammen mit Brentuximab Vedotin beeinflusste den Metabolismus von Midazolam nicht. Daher ist nicht zu erwarten, dass Brentuximab Vedotin die Exposition von Arzneimitteln, die über CYP3A4-Enzyme metabolisiert werden, beeinflusst.</p> <p>MMAE ist ein Substrat von CYP3A4 und möglicherweise von CYP2D6. <i>In-vitro</i>-Daten deuten darauf hin, dass MMAE hauptsächlich durch Oxidation durch CYP3A4/5 metabolisiert wird. <i>In-vitro</i>-Studien mit menschlichen Leber-Mikrosomen deuten darauf hin, dass MMAE CYP3A4/5 nur in Konzentrationen hemmt, die deutlich über den bei der klinischen Anwendung erzielten Konzentrationen liegen. MMAE hemmt keine anderen Isoformen.</p> <p>MMAE induzierte in Primärkulturen von menschlichen Hepatozyten keine wichtigen CYP450-Enzyme.</p>	
Fehlende Informationen		
Sicherheit bei Kindern	<p>FI, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>FI, Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern (unter 18 Jahren) ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p> <p>In klinischen Studien mit Brentuximab Vedotin nahmen nicht genügend Patienten im Alter von unter 18 Jahren teil, um bestimmen zu können, ob sich ihr PK-Profil von erwachsenen Patienten unterscheidet.</p>	Keine
Sicherheit bei älteren Patienten	<p>FI, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>FI, Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten ab einem Alter von 65 und älter ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p> <p>In klinischen Studien mit Brentuximab Vedotin nahmen nicht genügend Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter teil, um</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	bestimmen zu können, ob sich diese im Vergleich zu jüngeren Patienten unterschiedlich verhalten.	
Sicherheit bei Patienten mit Herzinsuffizienz	FI, Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften Ergebnisse einer Phase-1-Studie zur Beurteilung der Wirkung von Brentuximab Vedotin auf die kardiale ventrikuläre Repolarisation deuten darauf hin, dass Brentuximab Vedotin in einer Dosierung von 1,8 mg/kg alle 3 Wochen bei Patienten mit CD30-exprimierenden Tumoren keine klinisch relevante QT-Verlängerung verursacht.	Keine
Langzeitsicherheit	FI, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL oder sALCL, bei denen eine Stabilisierung oder Besserung der Erkrankung erreicht wird, sollten mindestens 8 Zyklen und bis zu maximal 16 Zyklen (ca. 1 Jahr) erhalten (siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten mit HL und erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT sollte die Behandlung mit ADCETRIS begonnen werden, sobald nach klinischer Einschätzung die Erholung von der ASCT eingetreten ist. Diese Patienten sollten bis zu 16 Zyklen erhalten (siehe Abschnitt 5.1).	Keine
<p>ADA: Anti-drug antibodies; ALT: Alanin-Aminotransferase; ARDS: Atemnot-Syndrom; ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; AST: Aspartat-Aminotransferase; BMI: Body Mass Index; CD30: Cluster of Differentiation 30; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP: Cytochrome P450; DNA: Desoxyribonukleinsäure; FI: Fachinformation; GI: Gastrointestinal; HL: Hodgkin Lymphom; IRR: Infusionsbedingte Sofort- und Spät-Reaktionen; JCV: John Cunningham Virus; MMAE: Monomethyl-Auristatin E; MRT: Magnetresonanztomographie; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; P-gp: P-Glykoprotein; PK: Pharmakokinetik; PML: Progressive multifokale Leukoenzephalopathie; sALCL: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; SJS: Stevens-Johnson-Syndrom; TEN: Toxisch epidermale Nekrolyse; TLS: Tumorlyse-Syndrom</p>		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fach- und Gebrauchsinformation, sowie in den Abschnitten 3.4.1, 3.4.2, 3.4.3 und 3.4.4 aufgeführten hinausgehen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in Abschnitt 3.4 getroffenen Aussagen basieren auf der deutschen Fachinformation, dem EU-RMP sowie dem EPAR zu Brentuximab Vedotin.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Takeda GmbH. Fachinformation ADCETRIS 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: 24. Juni 2016. 2016:1-28.
2. European Medicines Agency (EMA). Anhänge I, II, III und IV zum European Public Assessment Report (EPAR) zu ADCETRIS (Brentuximab Vedotin), dt. Version; Stand der Information: Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. 2016. p. 1-49.
3. Takeda Pharma A/S. EU Risk Management Plan for Brentuximab Vedotin / ADCETRIS; Version number: 6.3 (Data lock point for current RMP: 18 August 2015; Date of final sign off: 19 May 2016); 2016.