

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®)

Takeda GmbH

Modul 3 E

*Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+
Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit
Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD)*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
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	30
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	35
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	42
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	44
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	45
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	50
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	53
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	57
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	60
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	68
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	70
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	72
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	73
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	74
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	74
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	94
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	95
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	95
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	99
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	99
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	100

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: WHO-Klassifikation der Hodgkin-Lymphome	14
Tabelle 3-2: PET-Befundung gemäß Deauville-Kriterien	24
Tabelle 3-3: Übersicht über die bevorzugten Empfehlungen für die stadienadaptierte Erstlinientherapie des Hodgkin-Lymphoms bei Patienten bis 60 Jahre.....	26
Tabelle 3-4: Übersicht über die bevorzugten Empfehlungen für die stadienadaptierte Erstlinientherapie des Hodgkin-Lymphoms bei Patienten über 60 Jahre	29
Tabelle 3-5: Neuerkrankungen, Erkrankungsraten und 5-Jahres-Prävalenz des Hodgkin- Lymphoms in Deutschland (Bezugsjahr 2014), gemäß Robert Koch-Institut (RKI)	38
Tabelle 3-6: Neuerkrankungen und 5-Jahres-Prävalenz der Hodgkin-Lymphome in Deutschland im Zeitverlauf, gemäß Robert-Koch-Institut.....	39
Tabelle 3-7: Erwartete Neuerkrankungen und 5-Jahres-Prävalenz der Hodgkin- Lymphome in Deutschland für die nächsten sechs Jahre.....	40
Tabelle 3-8: Anzahl der CD30+ HL-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2018.....	42
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	43
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	44
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	65
Tabelle 3-17: 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).....	67
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	69
Tabelle 3-19: Dosierungsempfehlungen bei Neutropenie.....	77
Tabelle 3-20: Dosierungsempfehlungen für den Fall, dass sich eine periphere sensorische oder motorische Neuropathie entwickelt oder verschlechtert	78
Tabelle 3-21: Nebenwirkungen von ADCETRIS	88

Tabelle 3-22: Zusammenfassung des Risikomanagementplans (RMP Vers. 15.0 nach
Tabelle Summary Table of Risk Minimization Measures) 95

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Typische Zellen bei Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom	15
Abbildung 2: Stadieneinteilung des Hodgkin-Lymphoms nach S3-Leitlinie und GHSG	18
Abbildung 3: Progressionsfreiheit von Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom abhängig von der Anzahl vorliegender Risikofaktoren	20
Abbildung 4: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberate nach Geschlecht (links) sowie absolute Zahlen (rechts) für die ICD-10 C81 (Hodgkin-Lymphom) in Deutschland....	36
Abbildung 5: Altersverteilung von Patienten mit Hodgkin-Lymphom in Deutschland. Dargestellt ist die altersspezifische Erkrankungsrate für ICD-10 C81 je 100.000 Einwohner in Deutschland 2013-2014.	37

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABVD	Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
ADC	Antibody Drug Conjugate
AVD	Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BEACOPP	Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine, Prednison
BrECADD	Brentuximab Vedotin, Etoposid, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Dacarbazin, Dexamethason
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CD30	Cluster of Differentiation 30
cHL	Klassisches Hodgkin Lymphom
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
COPP/ABVD	Cyclophosphamid, Vincristin [Oncovin], Procarbazine, Prednison/Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EBV	Epstein-Barr-Virus
EF-RT	Extended-Field RT
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GHSG	Deutsche Hodgkin-Studiengruppe
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HL	Hodgkin-Lymphom
HRS-Zellen	Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten
IF-RT	Involved-Field RT

Abkürzung	Bedeutung
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
IPS	International Prognostic Score
IS-RT	Involved-Site RT
IU	International Unit
i. v.	intravenös
LK	Lymphknoten
MMR	Mediastinales Massenverhältnis
NCI	National Cancer Institute
NCIC	National Cancer Institute of Canada
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NLPHL	Noduläres, lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PVAG	Prednison, Vinblastin, Adriamycin, Gemcitabin
RF	Risikofaktor
RKI	Robert Koch-Institut
RT	Radiotherapie
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Database
SGB	Sozialgesetzbuch
VEPEMB	Vinblastin, Cyclophosphamid, Prednisolon, Procarbazin, Etoposid, Mitoxantron, Bleomycin
WiDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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®) in dem Anwendungsgebiet E „Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD)“ (1).

Basierend auf der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für Seltene Leiden (*Orphan Drug*) 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 erhalten (EU/3/08/596) (2, 3). Entsprechend § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs mit der Zulassung der medizinische Zusatznutzen als belegt. Der Umsatz des Arzneimittels zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (Apothekenverkaufspreis einschließlich Umsatzsteuer) darf jedoch in den letzten zwölf Kalendermonaten den Betrag von 50 Millionen Euro nicht überstiegen haben (4).

Im vorliegenden Dossier für Brentuximab Vedotin wird das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassung als Orphan Drug und der die Zulassung begründenden ECHELON-1-Studie bestimmt (1, 5). In der pivotalen, randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten Studie ECHELON-1 (C25003) wurde Brentuximab Vedotin in Kombination mit AVD (Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin) bei erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom mit ABVD (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) verglichen (5).

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin in der Indikation „Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD)“ wird daher gegenüber ABVD 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).

Wie im Abschnitt 3.1.1 beschrieben, handelt es sich bei Brentuximab Vedotin um ein „Arzneimittel zur Behandlung eines Seltene Leiden“. Der medizinische Zusatznutzen gilt

durch die Zulassung als belegt, das Ausmaß des Zusatznutzens wird gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V auf der Grundlage der Zulassungsstudie bestimmt (2, 3).

Eine G-BA-Beratung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für Orphan Drugs nicht erforderlich. Für den Fall, dass Brentuximab Vedotin den Status als Arzneimittel für ein Seltenes Leiden verliert oder die 50 Mio. € Umsatzgrenze überschreitet, wurde jedoch eine Beratung durchgeführt (4).

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fand am 12. Juli 2017 statt (Beratungsanforderung 2017-B-090) (6). Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie in der vorgesehenen Indikation „Brentuximab Vedotin in Kombination mit AVD (Adriamycin + Vinblastin + Dacarbazin) für Therapie-naive Patienten mit fortgeschrittenem (Stadium III/IV) Hodgkin-Lymphom“ folgende Vergleichstherapien bestimmt (6):

1) Patienten, für die eine Behandlung mit BEACOPP_{eskaliert} in Frage kommt:

- Polychemotherapie BEACOPP_{eskaliert} (Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine, Prednison)

2) Patienten, für die eine Behandlung mit BEACOPP_{eskaliert} nicht in Frage kommt:

- Polychemotherapie ABVD (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin)

Die in der Zulassungsstudie ECHELON-1 verwendete Vergleichstherapie ABVD (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin), die im vorliegenden Dossier zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens verwendet wird, entspricht der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet für Patienten, für die eine Behandlung mit BEACOPP_{eskaliert} nicht in Frage kommt. Alle Komponenten dieser Polychemotherapie (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) sind für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms arzneimittelrechtlich zugelassen.

Die Vergleichstherapie wurde auf Grundlage der die Zulassung begründenden ECHELON-1-Studie ausgewählt.

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.

Nicht zutreffend.

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 zu aktuellen Leitlinien zur Erstlinientherapie des Hodgkin-Lymphoms, den aktuellen Fachinformationen von ADCETRIS® und den erwähnten Chemotherapeutika sowie dem Protokoll zum Beratungsgespräch vom 12.07.2017 zu Brentuximab Vedotin in Kombination mit AVD (Adriamycin + Vinblastin + Dacarbazin) für Therapie-naïve Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom (Stadium III/IV) (1, 6-10).

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: Februar 2019. 2019.
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. Orphan Maintenance Assessment Report; Adcetris (monoclonal antibody against human CD30 covalently linked to the cytotoxin monomethylauristatin E) Treatment of Hodgkin lymphoma EU/3/08/596 (EMA/OD/073/08) vom 06.02.2019. 2019a.
4. juris GmbH, Bundesministeriums der Justiz und für V. Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477), § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen 2016. 1-2]. 2016. Available from: http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html (Zugriff am 14.11.2017).
5. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med. 2018;378:331-44.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-090. 2017. p. 1-15.
7. Lipomed. Fachinformation Dacarbazin Lipomed 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung, Stand: August 2017. 2017. Available from: www.fachinfo.de, letzter Zugriff 31.01.2019.
8. medac. Fachinformation Bleomedac®, Stand: Juli 2018. 2018. Available from: www.fachinfo.de, letzter Zugriff 02.01.2019.
9. medac. Fachinformation Adrimedac® 2 mg/ml Infusionslösung, Stand: September 2013. 2013. Available from: www.fachinfo.de, letzter Zugriff 01.02.2019.
10. TEVA. Fachinformation Vinblastinsulfat Teva® 1 mg/ml Injektionslösung, Stand: September 2016. 2016. Available from: www.fachinfo.de, letzter Zugriff 31.01.2019.

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) umfasst zwei Unterformen (Tabelle 3-1): Das klassische HL und das NLPHL. Gegenstand des vorliegenden Dokuments ist das klassische HL (cHL). Das cHL ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems, die sich in lymphatischen Organen wie Lymphknoten oder Milz ausbreitet und in fortgeschrittenen Stadien auch nicht-lymphatische Organe wie Leber, Lunge und Knochenmark befallen kann. Die malignen Zellen des klassischen Hodgkin-Lymphoms (Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen) sind klonale Proliferate, die von B-Lymphozyten abstammen (1). Da für diese Zellen der Verlust typischer B-Zell-Gene charakteristisch ist, haben sie ihre B-Zell-Eigenschaften weitgehend verloren und vermehren sich unkontrolliert, ohne jedoch abzusterben. Bei etwa 10-15 % der malignen Lymphome handelt es sich um Hodgkin-Lymphome (2-4).

Das Hodgkin-Lymphom gehört zu den häufigsten malignen Erkrankungen im jungen Erwachsenenalter. Die Zahl der jährlichen Hodgkin-Lymphom-Neuerkrankungen betrug in Deutschland in den Jahren 2013 und 2014 jeweils etwa 2.400 (2). Für das Jahr 2018 werden etwa 2.600 HL-Neuerkrankungen erwartet (2). Die Altersverteilung der Patienten bei Erkrankungsbeginn weist eine bimodale Form auf: Der erste Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr, der zweite ab dem 65. Lebensjahr (2). Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen (2). Das Lebenszeitrisiko für ein Hodgkin-Lymphom beträgt ungefähr 0,2 % für Frauen und 0,3 % für Männer (2). Angaben zur Stadienverteilung nach Ann Arbor bei Neudiagnose eines Hodgkin-Lymphoms finden sich für die Region Ostengland aus dem früheren Anglia Cancer Network für die Jahre 2004-2008 im UK-Krebsregister (5). Danach entfielen 24,4 % der HL auf das Stadium I, 30,8 % auf das Stadium II, 15,4 % auf das Stadium III und 12,8 % auf das Stadium IV. Bei 16,7 % der HL-Patienten war das Stadium unbekannt. Auf der Basis der US-Amerikanischen SEER-Datenbank wurde für den Zeitraum von 1983-2011 ein Anteil des HL-Stadiums IV von 18,6 % ermittelt (6). Laut Registerdaten einer internationalen Datenbank der dänischen Leitlinie zur Diagnostik des Hodgkin-Lymphoms liegt der Anteil des Stadium IV bei 13 % (7). Ausführliche Daten zur Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung finden sich im Abschnitt 3.2.3.

Patienten mit einem HL haben eine relativ gute Prognose. Je nach Erkrankungsstadium, Risikofaktoren und Therapie beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 75-95 % (8-10). Die gemittelte 5-Jahres-Überlebensrate liegt nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts (RKI) in Deutschland bei ca. 80 %, die 10-Jahres-Überlebensraten bei 71 % (Männer) und 76 % (Frauen) (2). Laut Homepage der Deutsche Hodgkin-Studiengruppe (GHSG) werden heute über 80 % aller HL-Patienten geheilt, bei Patienten in frühen Stadien (Stadium I-IIA) sind es über 90 % (11).

Ätiologie

Die Ursachen für die Entwicklung eines Hodgkin-Lymphoms sind noch weitgehend unklar. Inwieweit Umweltgifte eine Rolle spielen, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Mögliche diskutierte Risikofaktoren sind Virusinfektionen, angeborene oder erworbene Immundefekte, Immunsuppression und genetische Veränderungen (2). Die Entstehung des HL kann nach bisherigem Kenntnisstand unter Umständen auch auf durch den Lebensstil bedingte Risikofaktoren zurückgeführt werden. Rauchen scheint die Entstehung des HL zu begünstigen, der Einfluss von Alkohol und anderen Noxen ist hingegen bislang ungeklärt (11-13).

Patienten, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) infiziert sind, und Patienten nach einer Organtransplantation haben ein erhöhtes HL-Risiko (14, 15). Weiterhin wird in verschiedenen Studien ein Zusammenhang mit Epstein-Barr-Virus (EBV)-Infektionen diskutiert. So war der EBV bei 20-40 % aller HL-Patienten in westlichen Ländern in den für das HL charakteristischen malignen Reed-Sternberg-Zellen nachweisbar (16).

Klassifikation

Die histologische Einteilung der Hodgkin-Lymphome erfolgt nach der Klassifikation der World Health Organization (WHO) (Tabelle 3-1) (3, 17).

Tabelle 3-1: WHO-Klassifikation der Hodgkin-Lymphome

WHO-Klassifikation 2016		Anteil an allen HL
I	Noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom	5 %
II	Klassisches Hodgkin-Lymphom <i>Aufteilung in vier Subgruppen:</i>	95 %
IIa	Nodulär-sklerosierender Typ	65 %
IIb	Mischtyp	25 %
IIc	Lymphozytenreicher Typ	4 %
IId	Lymphozytenarmer Typ	1 %
HL: Hodgkin Lymphom; WHO: World Health Organization Referenzen: Swerdlow et al. 2016; AWMF 2018 (3, 17)		

95 % aller HL entfallen auf das klassische Hodgkin-Lymphom (cHL) (3). Dieses wird in vier Subgruppen unterteilt, den nodulär-sklerosierenden Typ (65 % aller HL), den Mischtyp (25 %), den lymphozytenreichen Typ (4 %) und den lymphozytenarmen Typ (1 %). Alle cHL-

Subgruppen sind durch das Vorkommen einkerniger Hodgkin-Zellen sowie mehrkerniger Reed-Sternberg-Zellen charakterisiert, die beide das CD30-Antigen stark exprimieren (Abbildung 1). Die histologische Subklassifikation innerhalb der Diagnose klassisches Hodgkin-Lymphom hat keine therapeutischen Konsequenzen.

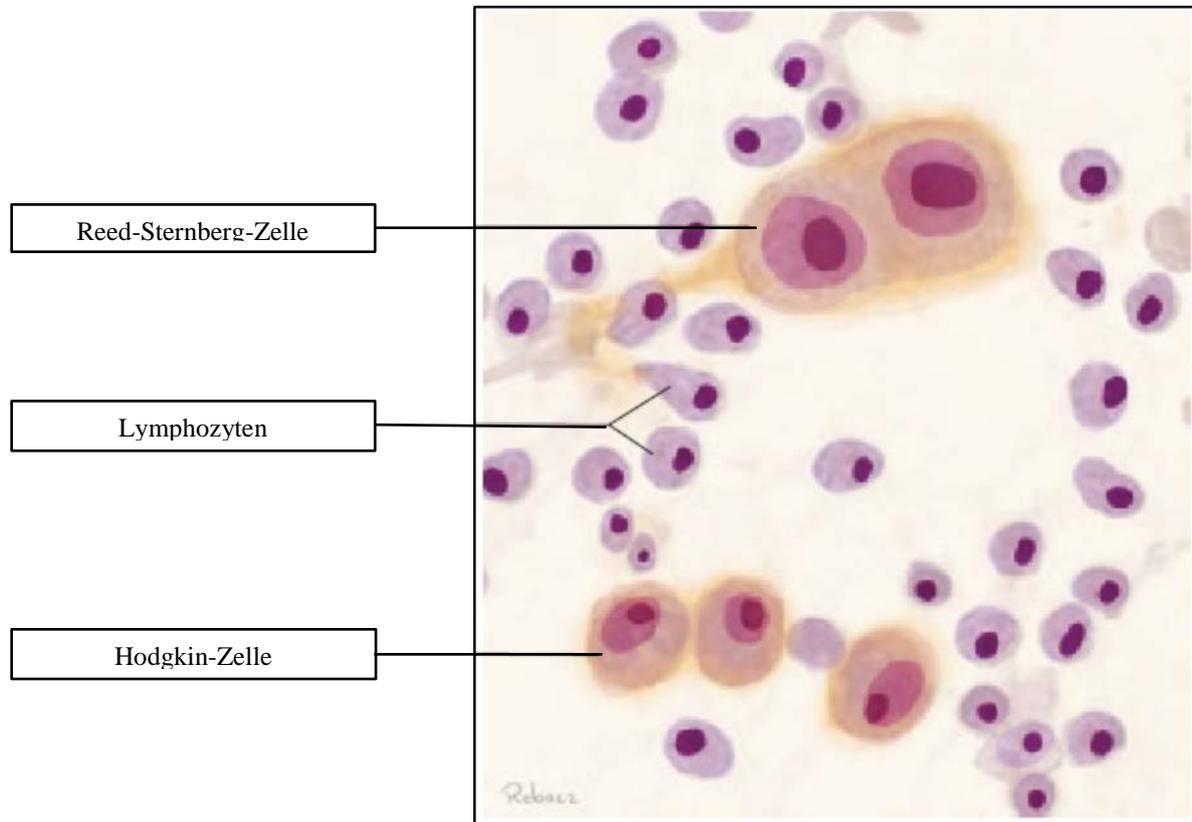


Abbildung 1: Typische Zellen bei Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom

Referenz: modifiziert nach AWMF Patientenleitlinie (18)

Typisch für das cHL ist die Präsenz von Reed-Sternberg-Zellen in einer inflammatorischen (lymphozytenreichen) Umgebung. Die malignen Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen (HRS-Zellen) exprimieren charakteristischerweise CD30. cHL-Patienten eignen sich für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin, da dieses als Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (*antibody drug conjugate*, ADC) spezifisch und selektiv an CD30-exprimierende Zellen bindet (19-21).

Auf das noduläre, lymphozytenprädominante Hodgkin-Lymphom (NLPHL) entfallen etwa 5 % aller HL. Diese Form wird als eigenständige Erkrankung vom klassischen HL unterschieden. Die NLPHL-Zellen exprimieren typischerweise kein CD30-Antigen und sind daher für eine CD30-spezifische zielgerichtete Therapie ungeeignet (4, 22).

Typische Symptome und Diagnose

Die klinische Symptomatik des cHL beginnt in etwa 70 % der Fälle mit schmerzlosen, meist derben, gummiartigen Lymphknotenschwellungen (3). Am häufigsten sind 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, die retroperitonealen Lymphknoten in etwa 25 % der Fälle. Ungeklärte Lymphknotenschwellungen, die länger als 4 Wochen persistieren oder eindeutig progredient sind, sollten biopsiert und histologisch abgeklärt werden (3).

Etwa 40 % der cHL-Patienten weisen zusätzlich eine sogenannte B-Symptomatik auf. Hierzu zählen ungeklärtes Fieber über 38 °Celsius, starker, nicht erklärbarer Nachtschweiß (mit Wechsel der Nachtwäsche) und/oder nicht erklärbarer Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Körpergewichtes innerhalb von sechs Monaten (3). Weitere unspezifische Beschwerden wie Leistungsminderung, Juckreiz und Lymphknotenschmerz nach Alkoholkonsum können ebenfalls auftreten. Je nach Befallsmuster kann es bei vergrößerten mediastinalen Lymphknoten z. B. zu Reizhusten/Dyspnoe und bei Organbeteiligungen unter anderem zu Hepato- oder Splenomegalie (intraabdomineller Befall), Veränderungen des Blutbildes (Knochenmarkbefall) sowie zu neurologischen oder endokrinen Störungen und Skelettschmerzen kommen (3).

Neben Anamnese, körperlicher Untersuchung, kompletter Laboruntersuchung inklusive virologischer und bildgebender Verfahren kommt der Histologie bei der Diagnose des Hodgkin-Lymphoms eine entscheidende Bedeutung zu (3). Hierzu wird ein ganzer Lymphknoten entnommen und immunhistologisch untersucht. Alternativ können andere befallene Organe biopsiert werden. Eine Feinnadelaspiration (Zytologie) reicht für die Diagnosestellung nicht aus (3). Das hängt mit dem relativ geringen Anteil an Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen (HRS-Zellen) im Punktat und der Nicht-Beurteilbarkeit der Lymphknotenstruktur bei zytologischen Untersuchungen zusammen.

Im biopsierten Gewebe wird die Diagnose durch Nachweis der charakteristischen HRS-Zellen gestellt. 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 nachweisbar ist (23). 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 (3). Die Sicherung der Diagnose sollte innerhalb von zwei Wochen abgeschlossen werden (3).

Zusätzlich ist seit 2018 auch die PET bzw. PET/CT zum initialen Staging bei Hodgkin-Lymphomen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung Teil des Leistungsspektrums der gesetzlichen Krankenkassen (24). Diese Entscheidung des G-BA beruht neben einer Verbesserung des Stagings durch häufiger detektierte extranodale Befälle insbesondere auf den Stellenwert der PET/CT bei der Detektion von Knochenmarkbefällen im Vergleich zur Knochenmarkbiopsie und der CT-Diagnostik.

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

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 (25). Anhand der Anzahl befallener Lymphknotenareale definierten die Workshop-Teilnehmer eine Stadieneinteilung (I bis IV). Die sogenannte Ann-Arbor-Klassifikation wurde anschließend international akzeptiert, hat einen hohen prognostischen Wert und ist heute fester Bestandteil der Diagnosestellung bei HL-Patienten. Das Cotswold-Meeting im Jahr 1989 erweiterte die Ann-Arbor-Klassifikation um die Anzahl befallener Lymphknoten-Regionen, die Blutkörperchengeschwindigkeit (BSG) und sowie die Tumormasse (26). Die nach dem Cotswold-Meeting hinzugefügten Faktoren werden heutzutage jedoch international nicht einheitlich verwendet, zumal zusätzliche Risikofaktoren neu definiert wurden, die die verschiedenen HL-Studiengruppen zu unterschiedlichen Teilen verwenden.

In der deutschen Versorgungslandschaft werden Patienten gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie Hodgkin-Lymphom entsprechend der Cotswold-modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation in Stadien eingeteilt (3). Die Ann-Arbor-Stadien definieren S3-Leitlinie und Deutsche Hodgkin-Studiengruppe (GHSg) folgendermaßen (3, 11, 26):

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.

Auf dem Cotswold-Meeting fügten die Experten folgende Risikofaktoren zu den Ann-Arbor-Stadien hinzu (26):

- Großer Mediastinaltumor (mindestens ein Drittel des maximalen Thoraxquerdurchmessers in der konventionellen Thorax-Röntgenaufnahme)

- Extranodaler Befall, d. h. die Ausbreitung des Lymphoms über Lymphknoten, Milz, Thymus, Waldeyer-Rachenring, Blinddarm und Peyer-Plaques hinaus
- Befall von mindestens drei Lymphknotenarealen
- BSG ≥ 50 mm/h ohne B-Symptome oder BSG ≥ 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 (Abbildung 2) (26):

- Idiopathisches Fieber über 38 °Celsius mit wechselndem Verlauf
- Starker Nachtschweiß, der das Wechseln von Bettwäsche oder Nachtwäsche erfordert
- 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 den Hodgkin-Lymphom „frühen“, „intermediären“ oder „fortgeschrittenen“ Stadien zugeordnet, anhand derer sie anschließend therapiert werden (Abbildung 2) (3). In Nordamerika werden Patienten in „early favorable“, „early unfavorable“ und „advanced stages“ eingruppiert und entsprechend therapiert (27, 28). Eine deutsche Besonderheit stellt dabei die Einstufung des Stadiums II B mit den Risikofaktoren Extranodalbefall und/oder großer Mediastinaltumor in die fortgeschrittenen Stadien dar (3, 11).

<u>Risikofaktoren</u>	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 S3-Leitlinie und GHSG

Referenz: modifiziert nach AMWF 2018, GHSG 2018 (3, 11)

BSG: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit; GHSG: German Hodgkin Study Group; LK: Lymphknoten; A: keine B-Symptome; B: mit B-Symptomen

Zusätzlich zu der nach Cotswold-modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation berücksichtigen verschiedene Studiengruppen im Rahmen der Einteilung in „frühe“, „intermediäre“ und „fortgeschrittene“ Stadien weitere Risikofaktoren, die sich in tumor-, patienten- und umweltbedingte Faktoren unterteilen lassen. Darüber hinaus verwenden unterschiedliche Studiengruppen voneinander abweichende Kombinationen und Definitionen der Risikofaktoren. Bislang sind nur für fortgeschrittene Stadien validierte Risikofaktoren basierend auf dem International Prognostic Score (IPS) bekannt (13). Die in den frühen und intermediären Stadien verwendeten Faktoren basieren auf der klinischen Expertise der jeweiligen Studiengruppen ohne internationalen Konsens oder Validierung.

Da das in diesem Dossier zugrundeliegende Anwendungsgebiet ausschließlich das Hodgkin-Lymphom im Stadium IV umfasst, werden im Folgenden nur solche Risikofaktoren diskutiert, die für Patienten mit Stadium IV Hodgkin-Lymphom relevant sind.

Fortgeschrittene Stadien und Risikofaktoren

Die klinischen Stadien III und IV werden von allen Studiengruppen (GHSG, ESMO, NCI, NCCN) einheitlich als fortgeschrittene Stadien eingestuft (3, 11, 23, 27, 28). Die deutschen Leitlinien zählen zusätzlich auch das Stadium II B bei Vorliegen der Risikofaktoren Extranodal-Befall und/oder großer Mediastinaltumor zu den fortgeschrittenen Stadien (3, 11).

Für das fortgeschrittene Hodgkin-Lymphom liegt ein validierter Risiko-Score - der IPS - vor (13). Der IPS (International Prognostic Score) hat das Ziel, Patienten eine Therapiestrategie zu empfehlen, die ihrem individuellen Risikoprofil entspricht. Grundlage für die Entwicklung des IPS-Scores waren Daten von 5.141 Patienten aus 25 Studienzentren, welche mit COPP/ABVD (Cyclophosphamid, Vincristin [Oncovin], Procarbazin, Prednison/Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) oder ähnlichen Wirkstoffen therapiert und gemäß Protokoll nicht bestrahlt wurden (13). Der IPS berücksichtigt folgende sieben Faktoren: Serumalbumin < 4 g/dl, Hämoglobin < 10,5 g/dl, männliches Geschlecht, Alter \geq 45 Jahre, Ann-Arbor-Stadium IV, Leukozytose \geq 15.000/ μ l und Lymphopenie (< 600/ μ l oder weniger als 8 % Lymphozytenanteil an der Anzahl der weißen Blutkörperchen).

Der Score beziffert die Anzahl vorhandener Risikofaktoren (0 bis > 5) und prognostizierte bei seiner Erst-Evaluierung abhängig von der Zahl der Risikofaktoren eine 5-Jahres-Tumorkontrollrate zwischen 42 % (\geq 5 Risikofaktoren) und 84 % (kein Risikofaktor) (13). Jeder weitere Risikofaktor reduzierte die Prognose um etwa 8 % (siehe Abbildung 3). Die prognostische Aussagekraft des IPS bestätigten Studien von weiteren Arbeitsgruppen mit Patientengruppen, die in jüngerer Zeit behandelt wurden (29).

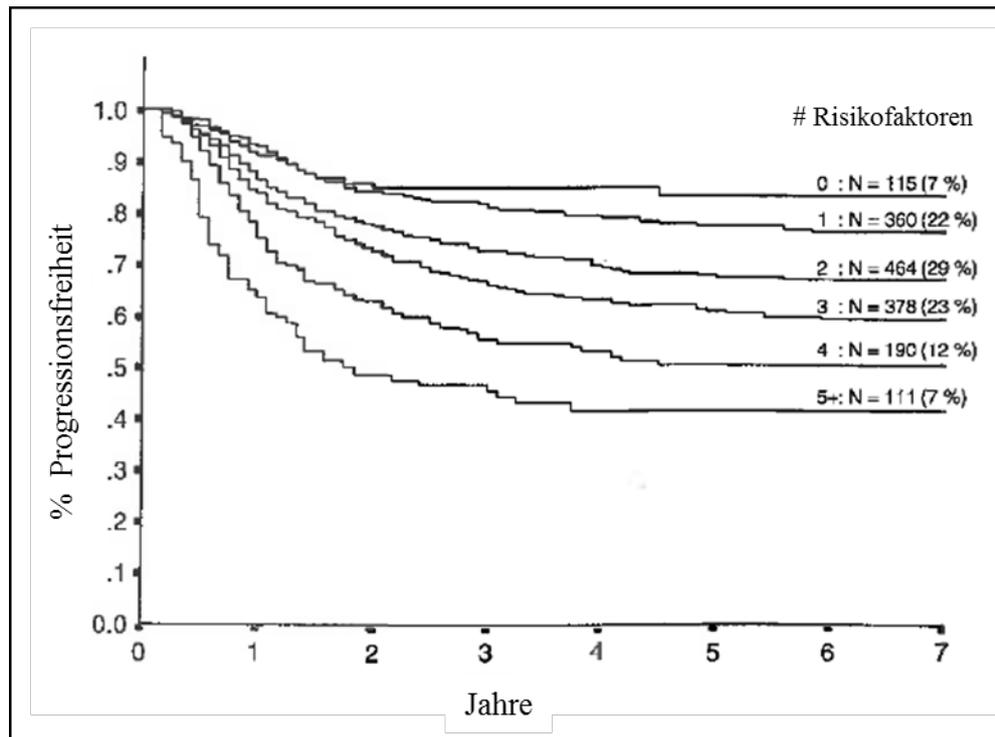


Abbildung 3: Progressionsfreiheit von Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom abhängig von der Anzahl vorliegender Risikofaktoren

Referenz: modifiziert nach Specht L et al. 2015; Hasenclever et al. 1998 (12, 13)

Stadium IV

In das klinische Stadium IV werden die Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom eingeteilt, deren HL sich besonders weit ausgebreitet hat. Gemäß Ann Arbor-Klassifikation wird dafür ein nicht lokalisierter, diffuser oder disseminierter Befall einer oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von lymphatischem Gewebe gefordert (26). Die Definition des klinischen Stadiums IV erfolgt in Europa einschließlich Deutschland und Nordamerika einheitlich gemäß der Ann Arbor-Kriterien (3, 23, 28). Das klinische Stadium IV ist auch einer der sieben Risikofaktoren, die in den IPS eingehen (13). Bei Diagnosestellung werden zwischen 12 % und 19 % der Patienten dem Stadium IV zugeteilt (5-7).

Patienten mit Hodgkin-Lymphom im Stadium IV haben eine ungünstigere Prognose sowohl im Vergleich zu Patienten mit Hodgkin-Lymphom in frühen Stadien (Stadien I oder II) als auch im Vergleich zu Patienten mit Hodgkin-Lymphom im Stadium III. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten im Stadium III liegt bei 80 % gegenüber einer Rate von 65 % bei Stadium IV (30). Eine große Kohortenanalyse auf der Basis des SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Programms des Nationalen Krebsinstituts der USA ermittelte für Hodgkin-Lymphom-Patienten im Stadium IV ein Hazard Ratio für die Mortalität von 1,86 im Vergleich zu Patienten im Ann Arbor-Stadium I (6). Das Mortalitätsrisiko der Stadium IV-Patienten war auch deutlich höher als das Risiko von Patienten im Stadium III: Stadium III-Patienten hatten ein Mortalitäts-Hazard Ratio von 1,44 im Vergleich zu Patienten im Stadium I. Allerdings zeigte diese Analyse auch für Stadium IV-Patienten seit den 80er-Jahren einen Trend zu einem längeren Überleben.

Das Mortalitäts-Hazard Ratio von Stadium IV-Patienten mit HL-Diagnose im Jahr 2006 betrug 0,74 im Vergleich zu Stadium-IV-Patienten mit Diagnose im Jahr 1983 (6). Der therapeutische Fortschritt fiel in diesem Zeitraum bei Stadium IV-Patienten jedoch geringer aus als bei Patienten im Stadium I/II (Hazard Ratio: 0,62) oder bei Patienten im Stadium III (Hazard Ratio: 0,72).

Eine spanische Analyse zeigte zudem, dass von den sieben IPS-Risikofaktoren lediglich das Stadium IV und das Alter (≥ 45 Jahre) einen relevanten, statistisch signifikanten Effekt auf das Behandlungsergebnis haben (31). Stadium IV-Patienten wiesen ein schlechteres Gesamtüberleben und eine geringere Progressionsfreiheit auf: Das Hazard Ratio für das Gesamtüberleben betrug 3,38 ($p < 0,001$; univariate Analyse) bzw. 3,08 ($p = 0,002$; multivariate Analyse). Für den Endpunkt „Progressionsfreiheit“ lag das Hazard Ratio bei univariater und multivariater Analyse jeweils bei 1,91 ($p = 0,001$).

In einer kanadischen Untersuchung zum Zusammenhang zwischen IPS und der Prognose bei einem Hodgkin-Lymphom zeigte sich für das Stadium IV im Vergleich zu den Stadien I-III in der univariaten Analyse ebenfalls eine signifikant schlechtere 5-Jahres-Progressionsfreiheit (70 % vs. 80 %, $p = 0,02$) (29).

Trotz des unterschiedlichen Risikos hatten Differenzierungen innerhalb des fortgeschrittenen Stadiums (Stadien II B, III oder IV) bisher keine direkten therapeutischen Konsequenzen (3). Die relevanten Leitlinien empfehlen für die fortgeschrittenen Stadien III und IV dieselben Behandlungen (3, 23, 27, 28). Mit der Zulassung von Brentuximab Vedotin in Kombination mit AVD speziell für die Behandlung bislang unbehandelter erwachsener Patienten mit CD30+ Hodgkin-Lymphom im Stadium IV auf der Basis der Ergebnisse der ECHELON-1-Studie liegt jetzt jedoch erstmals eine Option für eine spezifische Behandlung dieser Patientengruppe vor (32, 33). Die ECHELON-1-Studie zeigte, dass HL-Patienten im Stadium IV stärker von Brentuximab Vedotin plus AVD profitieren als HL-Patienten im Stadium III (33).

Therapie des Hodgkin-Lymphoms

Die Erstlinientherapie des Hodgkin-Lymphoms orientiert sich am initialen Krankheitsstadium. Je fortgeschrittener das Stadium ist, desto mehr wird die Intensität der Therapie gesteigert (Tabelle 3-3). Diese stadienadaptierte Therapie ermöglicht inzwischen die langfristige Heilung von mehr als 80 % der Patienten mit neu diagnostiziertem Hodgkin-Lymphom (34).

Die Behandlung des nicht vorbehandelten HL erfolgt in der Regel mit kurativer Intention (3, 34). Von der kurativen Intention sollte nur bei älteren und/oder multimorbiden Patienten abgewichen werden, bei denen die Anwendung der empfohlenen Therapieschemata mit nicht akzeptablen Risiken einhergeht (3). Laut der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) sollte eine primär palliative Therapiestrategie lediglich bei extrem komorbiden Patienten erwogen werden (34).

Anhand der nach Cotswold-modifizierten Ann-Arbor-Klassifikation und bei Vorhandensein von prognostischen Faktoren empfehlen internationale Leitlinien, die deutsche S3-Leitlinie sowie die Leitlinie der DGHO eine stadienadaptierte Erstlinientherapie des Hodgkin-

Lymphoms (3, 23, 27, 28, 34). Die Behandlungsempfehlungen sind international nicht einheitlich. Die deutschen Empfehlungen unterscheiden sich von den internationalen Empfehlungen von ESMO, NCI und NCCN (Tabelle 3-3).

Frühe HL-Stadien

Allgemein hat sich heute die kombinierte Chemo-Strahlentherapie des frühen HL durchgesetzt (zwei Zyklen ABVD plus anschließende „Involved-Site“ Strahlentherapie ([IS-RT]; Dosis: 20 Gy) (3, 11)). Von der lange Zeit praktizierten alleinigen Strahlentherapie wird inzwischen ausdrücklich abgeraten. Die früher übliche intensive sog. „Extended-Field“ Radiotherapie (EF-RT) wurde während der letzten 10-15 Jahre durch die gleich effektive IF-RT und aktuell vermehrt auch durch die IS-RT mit einem noch kleinvolumigeren Zielvolumen ersetzt (3).

Ob die Therapie entsprechend Interim PET/CT-Befund stratifiziert werden sollte, wird in den Leitlinien nicht einheitlich beurteilt. Für Deutschland (S3-Leitlinie) wird dieses Vorgehen lediglich mit „kann“ empfohlen (3, 23), da die PET/CT-Untersuchung nur bei Patienten mit fortgeschrittenem HL Gegenstand des Leistungskatalogs der Gesetzlichen Krankenversicherung ist (35), während in den USA der PET-Befund nach Abschluss der Chemotherapie entscheidend für das weitere therapeutische Vorgehen ist (28).

Intermediäre HL-Stadien

Die Kombination aus Chemotherapie (4 Zyklen) mit nachfolgender lokalisierter Strahlentherapie hat sich aufgrund der niedrigeren Rezidivrate und der geringeren Akut- und Spättoxizität aufgrund der kleinen Strahlenfelder gegenüber der alleinigen Strahlentherapie durchgesetzt (3). Bis zum Jahr 2010 galten 4 Zyklen ABVD gefolgt von 30 Gy IF-RT als internationaler Standard gegen den in den letzten Jahren neue Therapiekonzepte getestet wurden. Die S3-Leitlinie empfiehlt für Patienten in intermediären HL-Stadien bis zu einem Alter von 60 Jahren 2 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} gefolgt von 2 Zyklen ABVD sowie einer anschließenden konsolidierenden Strahlentherapie (IS-RT) mit 30 Gy (3, 11). Bei Kontraindikationen oder Ablehnung von BEACOPP_{eskaliert} sollten stattdessen 4 Zyklen ABVD gegeben werden („nächstbeste Option“).

Fortgeschrittene HL-Stadien

Bei der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms verfolgen die internationalen Hodgkin-Studiengruppen zwei verschiedene Therapiestrategien: Während US-amerikanische Gruppen initial weniger aggressive Therapieansätze präferieren und bei einem eventuellen Therapieversagen eine weitere Eskalation empfehlen, tendiert die deutsche S3-Leitlinie zu einer sofortigen aggressiven Therapie unter Inkaufnahme erhöhter Toxizität und rät von PET/CT-basierten Dosisescalationsstrategien ab (11, 28).

Unterschiedliche Behandlungsempfehlungen für die klinischen Stadien III und IV gibt es bisher nicht. Es ist zu vermuten, dass dies auf der bisherigen Praxis, in HL-Studien die Stadien III und IV als fortgeschrittene Stadien zusammenzufassen, beruht. Erst in der ECHELON-1-Studie erfolgte jetzt eine separate Betrachtung der Behandlungsergebnisse von Hodgkin-Lymphom-Patienten des Stadiums IV (Modul 4).

Aufgrund des höheren Mortalitätsrisikos älterer Patienten und der größeren Empfindlichkeit für behandlungsassoziierte Toxizitäten in höherem Alter empfehlen die nationalen und internationalen Hodgkin-Lymphom-Leitlinien eine Differenzierung der Behandlung nach dem Alter (3, 23, 27, 28, 34). Im Folgenden werden daher die Therapieempfehlungen für Patienten bis 60 Jahre und für Patienten über 60 Jahre separat dargestellt.

Patienten bis 60 Jahre

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten

Die S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten“ empfiehlt bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom bis zu einem Alter von 60 Jahren mit BEACOPP_{eskaliert} zu behandeln (Tabelle 3-3) (3, 11, 36, 37). Die Anzahl der Zyklen orientiert sich an der Interim-PET/CT-Untersuchung nach 2 Zyklen BEACOPP_{eskaliert}. Ist der Interim-PET/CT-Befund negativ, sollen zwei weitere Zyklen BEACOPP_{eskaliert} appliziert werden; bei einem positiven PET/CT-Befund sind vier weitere Zyklen BEACOPP_{eskaliert} indiziert (38). Eine anschließende lokale Strahlentherapie (Dosis: 30 Gy) wird nur für Patienten mit PET/CT-positiven Restgewebe empfohlen. Die PET/CT-orientierte Therapiestrategie mit BEACOPP_{eskaliert} wurde kürzlich auch vom G-BA als vorteilhaft gewertet und das Interim-Staging (Stadienzuordnung nach Vorbehandlung) mit PET/CT bei Patienten mit fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphomen in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen aufgenommen (35): „Bei Patientinnen und Patienten mit Hodgkin-Lymphomen im fortgeschrittenen Stadium kann nach zwei Zyklen leitliniengerechter Chemotherapie mit PET/CT-Aufnahmen das aktuelle Krankheitsstadium beurteilt und über eine mögliche Verkürzung der Chemotherapie entschieden werden. In den Fällen, in denen die Chemotherapie fortgeführt werden muss, können Dosis und Intervalle zielgenauer geplant werden.“

Die Empfehlung der S3-Leitlinie zugunsten von BEACOPP_{eskaliert} beruht auf den Ergebnissen der HD15-Studie (36). In dieser Studie führten sechs Zyklen BEACOPP_{eskaliert} sowie die Beschränkung der anschließenden Strahlentherapie auf Patienten mit PET/CT-positiven Resttumoren über 2,5 cm zu einer bisher in anderen Studien unerreichten 5-Jahresüberlebensrate von 95 %. Der sehr hohe negativ-prädiktive Wert eines negativen PET/CT-Befundes von 94,6 % bestätigte darüber hinaus die grundsätzliche Eignung der PET/CT zur Therapiestratifizierung nach Abschluss der Chemotherapie. Inzwischen hat die HD18-Studie gezeigt, dass bei einem negativen Interim-PET/CT-Befund nach 2 Zyklen die Gesamtzahl der BEACOPP_{eskaliert}-Zyklen auf vier reduziert werden kann, ohne dass die Effektivität beeinträchtigt wird (38).

Die umgekehrte Therapiestrategie, d. h. der Beginn mit einem weniger aggressiven Therapieschema plus einer PET/CT-basierten Identifizierung von Patienten, die eine Dosis-Eskalation der Behandlung nach 2 Zyklen benötigen, führt dagegen zu einer niedrigeren Erfolgsrate (3). In der RATHL-Studie erhielten alle Patienten initial 2 Zyklen ABVD. PET/CT-positiv Patienten erhielten anschließend 6 Zyklen BEACOPP oder 4 Zyklen BEACOPP_{eskaliert}, während PET/CT-negative Patienten randomisiert mit 4 Zyklen ABVD oder 4 Zyklen AVD

behandelt wurden (39). Das 3-Jahres-Progressionsfreie Überleben (PFS) von PET/CT-positiven Patienten in den Stadien III/IV betrug lediglich 63,9 % versus 82,1 % bei PET/CT-negativen Patienten. Im Vergleich zu den Ergebnissen der HD15-Studie mit BEACOPP_{eskaliert} als initialer Therapie hatten in der RATHL-Studie Patienten ≤ 60 Jahre mit 79,8 % ein um etwa 10 % ungünstigeres 5-Jahres-PFS (36, 39). Die S3-Leitlinie rät deshalb von PET/CT-adaptierten Dosisescalationsstrategien ab (3, 11).

Laut S3-Leitlinie hängt der Überlebensvorteil von BEACOPP_{eskaliert} im Vergleich zu weniger aggressiven Therapieansätzen von der Qualität der medizinischen Versorgung und der medizinischen Infrastruktur ab. Eine breite medizinische Versorgung und ein hoch entwickeltes Gesundheitssystem wie in Deutschland sind eine wesentliche Voraussetzung für die sichere BEACOPP_{eskaliert}-Durchführung. In Deutschland kann, so die S3-Leitlinie, BEACOPP_{eskaliert} ambulant und stationär sicher durchgeführt werden (3).

Tabelle 3-2: PET-Befundung gemäß Deauville-Kriterien

Deauville-Score	Definition
1	Keine Anreicherung
2	Anreicherung wie im Mediastinum
3	Anreicherung größer als im Mediastinum aber geringer als in der Leber
4	Anreicherung etwas größer als Leberniveau in irgendeiner Lokalisation
5	Deutlich erhöhte Anreicherung in irgendeiner Lokalisation und/oder neue Krankheitslokalisierung

Referenz: Meignan et al. 2009 (40)

ESMO

Für Patienten ≤ 60 Jahre in fortgeschrittenen HL-Stadien empfiehlt die ESMO gleichrangig 6 Zyklen ABVD oder 4-6 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} gefolgt von einer optionalen lokalen Strahlentherapie bei PET-positiven Lymphom-Residuen größer als 2,5 cm oder jeweils eine PET/CT-adaptierte Therapiestrategie (23). Bei der Anwendung von ABVD sollte erwogen werden, die Therapie basierend auf den Ergebnissen der Interim-PET anzupassen: Patienten mit einem negativem PET-Befund (definiert als Deauville Score ≤ 3 [siehe Tabelle 3-2]) sollten entsprechend der Ergebnisse der RATHL-Studie danach 4 zusätzliche Zyklen AVD erhalten.

Ist der Interim-PET/CT-Befund nach 2 Zyklen BEACOPP_{eskaliert} negativ (Deauville Score ≤ 2 , siehe Tabelle 3-2), kann die Gesamtzahl der BEACOPP_{eskaliert}-Zyklen auf vier reduziert werden (23, 38). Die Autoren der ESMO-Leitlinie betonen, dass verschiedene randomisierte Vergleichsstudien mit BEACOPP_{eskaliert} eine bessere Tumorkontrolle zeigten als mit ABVD. Eine Metaanalyse mit 9.993 Patienten zeigte einen 10 %-igen Vorteil beim 5-Jahresüberleben mit BEACOPP_{eskaliert} im Vergleich zu ABVD (37). Gemäß der ESMO-Leitlinie müssen bei der

Anwendung von BEACOPP^{eskaliert} die Akuttoxizitäten beachtet, die Patienten entsprechend überwacht und die notwendigen supportiven Maßnahmen durchgeführt werden.

NCI - Adult Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)

Das National Cancer Institute (NCI) empfiehlt basierend auf Ergebnissen prospektiver Studien und einer Meta-Analyse eine sechs- bis achtmonatige ABVD-Therapie als Standard für Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom (27). Das Überleben mit ABVD ist mit dem Überleben mit anderen Schemata (z. B. BEACOPP, BEACOPP^{eskaliert}, Stanford V oder MOPP-ABV) vergleichbar. Eine konsolidierende Bestrahlung im Anschluss an die Chemotherapie wird nicht empfohlen, da sich hierdurch keine Verbesserung des Überlebens erzielen lässt.

NCCN Clinical Practice Guidelines

Die NCCN-Guidelines® präferieren bei Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom initial eine weniger aggressive Therapie zusätzlich zu einer eventuellen PET-basierten Eskalation (28). Zur Begründung wird angeführt, dass bei den meisten Patienten die weniger aggressive Therapie ausreicht und BEACOPP^{eskaliert} häufig eine Übertherapie darstellt, die eine nicht zu unterschätzende therapieassoziierte Mortalität aufweist und zudem häufig mit negativen Langzeitfolgen, wie Infertilität, assoziiert ist (28, 41).

Die NCCN-Guidelines® empfehlen, die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem HL mit ABVD zu beginnen (28). Nach 2 Zyklen ABVD sollte die Therapie basierend auf den Ergebnissen der Interim-PET stratifiziert werden: Patienten mit einem Deauville-Score von 1-3 (siehe Tabelle 3-2) sollten entsprechend der Ergebnisse der RATHL-Studie danach 4 zusätzliche Zyklen AVD erhalten (40). Bei Patienten mit initial großem Mediastinaltumor oder PET-positiven Lokalisationen und finalem Deauville-Score sollte anschließend eine Beobachtung oder eine IS-RT erfolgen. Patienten mit einem positiven Interim-PET-Befund (Deauville-Score 4 oder 5) sollten 2 weitere Zyklen ABVD erhalten, gefolgt von einer erneuten PET. Ist diese PET negativ, sind 2 weitere ABVD-Zyklen (insgesamt 6) eine Option. Bei Deauville-Score 4 und 5 sollte biopsiert werden. Biopsie-negative Patienten sollten vergleichbar wie PET-negative Patienten behandelt werden, Biopsie-positive Patienten gelten als therapierefraktär.

Für Patienten mit einem Deauville-Score von 4 oder 5 bei der Interim-PET nach zwei Zyklen ABVD empfiehlt die NCCN alternativ auch eine Intensivierung der Therapie mit 4 Zyklen BEACOPP^{eskaliert} und anschließender Bestrahlung PET-positiver Lokalisationen (28). Eine weitere Option ist das Chemotherapieschema ‚Stanford V‘.

Für ausgewählte Patienten ohne vorbestehende Neuropathie, mit einem IPS ≥ 4 oder einer Bleomycin-Kontraindikation empfehlen die NCCN-Guidelines® die Gabe von Brentuximab Vedotin plus AVD (Kategorie 2B) (28).

BEACOPP^{eskaliert} ist eine Option für ausgewählte Patienten < 60 Jahre mit einem IPS ≥ 4 . Das Chemotherapieschema ‚Stanford V‘ kommt für ausgewählte Patienten mit IPS < 3 infrage (28).

Tabelle 3-3: Übersicht über die bevorzugten Empfehlungen für die stadienadaptierte Erstlinientherapie des Hodgkin-Lymphoms bei Patienten bis 60 Jahre

	Frühes Stadium	Intermediäres Stadium	Fortgeschrittenes Stadium
S3-Leitlinie, Therapie der 1. Wahl, Patienten ≤60 Jahre (3)	Kombinierte Chemo-Strahlentherapie (2 Zyklen ABVD gefolgt von IS-RT [20 Gy])	4 Zyklen Polychemotherapie (2x BEACOPP ^{eskaliert} , danach 2x ABVD) gefolgt von IS-RT [30 Gy])	2x BEACOPP ^{eskaliert} , dann PET. Wenn PET-negativ: 2x BEACOPP ^{eskaliert} Wenn PET-positiv: 4x BEACOPP ^{eskaliert} Bei Resten ≥ 1,5 cm im PET nach Chemotherapie: lokale RT mit 30 Gy.
ESMO (23)	2 Zyklen ABVD gefolgt von IS-RT (20 Gy) oder 2 Zyklen ABVD, dann PET. Wenn PET-negativ: 1 Zyklus ABVD gefolgt von IS-RT (20 Gy). Wenn PET-positiv: 2 Zyklen BEACOPP ^{eskaliert} gefolgt von IS-RT (30 Gy).	4 Zyklen ABVD oder 2 Zyklen BEACOPP ^{eskaliert} , gefolgt von 2 Zyklen ABVD jeweils gefolgt von IS-RT (30 Gy) oder 2 Zyklen ABVD, dann PET. Wenn PET-negativ: 2 Zyklen ABVD gefolgt von IS-RT (30 Gy). Wenn PET-positiv: 2 Zyklen BEACOPP ^{eskaliert} gefolgt von IS-RT (30 Gy).	6 Zyklen ABVD oder 4-6 Zyklen BEACOPP ^{eskaliert} , gefolgt von optionaler IS-RT bei PET-Positivität Alternativ 2x BEACOPP ^{eskaliert} oder 2 Zyklen ABVD dann PET. Wenn PET-negativ: 2x BEACOPP ^{eskaliert} bzw. 4x AVD Wenn PET-positiv: 4x BEACOPP ^{eskaliert} bzw. 4x ABVD Bei positiver PET nach Chemotherapie: lokale RT mit 30 Gy.
NCI (27)	4-6 Zyklen ABVD oder 2 Zyklen ABVD plus IF-RT	4-6 Zyklen ABVD oder 4 Zyklen ABVD plus IF-RT	ABVD für 6-8 Zyklen (Standard)
NCCN (28)	2 Zyklen ABVD plus IS-RT (20 Gy) Alternativ: 3x ABVD oder Stanford V Weitere Therapie je nach PET-Befund	2x ABVD, je nach PET 2x ABVD plus IS-RT, 4x AVD oder 2x BEACOPP ^{eskaliert} IS-RT für PET-positiv Lymphomreste	2 Zyklen ABVD dann PET, negativ: zusätzlich 4 Zyklen AVD PET, positiv: 4x eBEACOPP dann erneut PET PET-positiv nach 4 Zyklen: refraktäre Erkrankung Alternativ 6x BEACOPP ^{eskaliert} Weitere Optionen: Stanford V oder Brentuximab Vedotin plus AVD

ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; BEACOPP: Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine, Prednison; ESMO: European Society for Medical Oncology; IF-RT: Involved-Field RT; IS-RT: Involved-Site RT; NCI: National Cancer Institute; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PVAG: Prednison, Vinblastin, Adriamycin, Gemcitabin; RT: Radiotherapie
Referenzen: S3-Leitlinie, Eichenauer et al. 2018, NCCN 2018, NCI 2018 (3, 23, 27, 28)

Patienten > 60 Jahre

Die Hodgkin-Lymphom-Charakteristika unterscheiden sich bei älteren und jüngeren Patienten. Auffällig bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren sind eine Häufung des HL-Mischtyps (35 % bei Älteren versus 19 % bei Jüngeren) und ein geringerer Anteil des nodulär-sklerosierenden Typs (41 % vs. 66 %) (Tabelle 3-1) (42). B-Symptome, fortgeschrittenes Stadium und ein ungünstigerer Karnofsky-Performancestatus kommen bei Älteren häufiger vor (43). Gleichzeitig ist die behandlungsassoziierte Mortalität des BEACOPP-Schemas bereits in der Basisdosierung erhöht (41). Infolgedessen raten die nationalen und internationalen Leitlinien allgemein von BEACOPP bei Patienten über 60 Jahren ab und entwickelten spezifische Empfehlungen für diese Altersgruppe (Tabelle 3-4).

S3-Leitlinie

Für fitte ältere Patienten (> 60 Jahre) mit HL im fortgeschrittenen Stadium empfiehlt die S3-Leitlinie eine Polychemotherapie mit 2 Zyklen ABVD gefolgt von 4-6 Zyklen AVD (3). Alternativ können auch 6-8 Zyklen PVAG gegeben werden. Größere Lymphomreste (> 1,5 cm) sollten lokalisiert bestrahlt werden (30 Gy). BEACOPP sollten diese Patienten nicht erhalten.

Bei älteren Patienten, für die wegen Komorbiditäten keine Polychemotherapie infrage kommt, kann eine Chemotherapie mit einer Einzelsubstanz (z. B. Gemcitabin oder Vinorelbin), ggf. in Kombination mit Kortikoiden, durchgeführt werden.

ESMO

Patienten älter als 60 Jahre sollten wegen der erhöhten behandlungsassoziierten Mortalität nicht mit BEACOPP behandelt werden. ABVD ist gemäß ESMO die Standardtherapie für ältere Patienten, die für eine Kombinationschemotherapie fit genug sind (23).

NCCN-Guidelines®

Behandlungsoptionen gemäß NCCN-Guidelines® für die Erstlinientherapie älterer HL-Patienten sind ABVD, CHOP, PVAG und VEPEMB (28). Nach 2 Zyklen ABVD sollte eine PET durchgeführt werden und bei negativem Befund mit vier Zyklen AVD weiterbehandelt werden (Weglassen von Bleomycin aufgrund der Lungentoxizität). Ist der PET-Befund nach zwei Zyklen ABVD positiv, sollte ein individueller Behandlungsplan entwickelt werden. Die NCCN-Leitlinie betont zudem, dass Bleomycin mit besonderer Vorsicht einzusetzen ist, da es möglicherweise von Älteren nicht vertragen wird.

Tabelle 3-4: Übersicht über die bevorzugten Empfehlungen für die stadienadaptierte Erstlinientherapie des Hodgkin-Lymphoms bei Patienten über 60 Jahre

	Frühes Stadium	Intermediäres Stadium	Fortgeschrittenes Stadium
S3-Leitlinie, Patienten >60 Jahre (3)	Kombinierte Chemo-Strahlentherapie (2 Zyklen ABVD gefolgt von IS-RT [20 Gy])	2 Zyklen ABVD, danach 2 Zyklen AVD, gefolgt von IS-RT (30 Gy)	2 Zyklen ABVD, danach 4-6 Zyklen AVD, alternativ 6-8 Zyklen PVAG, jeweils gefolgt von IS-RT für größere Lymphomreste Ggf. Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin
ESMO (23)	2 Zyklen ABVD gefolgt von IF-RT/IS-RT	4 Zyklen ABVD gefolgt von 30 Gy IF-RT, Absetzen von Bleomycin nach dem 2. Zyklus	ABVD
NCCN (28)	2 Zyklen ABVD mit/ohne 2 Zyklen AVD; IS-RT mit 20-30 Gy Alternativ: 4 Zyklen CHOP plus IS-RT oder 3 Zyklen VEMPEB mit/ohne IS-RT	ABVD, CHOP, PVAG oder VEPEMB; PET nach 2 Zyklen ABVD, bei negativem Befund weitere zwei oder vier Zyklen AVD (kein Bleomycin). Positive PET: Individueller Behandlungsplan	ABVD, CHOP, PVAG oder VEPEMB; PET nach 2 Zyklen ABVD, bei negativem Befund weitere vier Zyklen AVD (kein Bleomycin). Positive PET: Individueller Behandlungsplan
<p>ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; BEACOPP: Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazine, Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; ESMO: European Society for Medical Oncology; IF-RT: Involved-Field RT; IS-RT: Involved-Site RT; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PVAG: Prednison, Vinblastin, Adriamycin, Gemcitabin; RT: Radiotherapie; VEPEMB: Vinblastin, Cyclophosphamid, Prednisolon, Procarbazine, Etoposid, Mitoxantron, Bleomycin</p> <p>Referenzen: S3-Leitlinie, Eichenauer et al. 2018, NCCN 2018 (3, 23, 28)</p>			

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation für die Erstlinienbehandlung mit Brentuximab Vedotin in Kombination mit Adriamycin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD) sind erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV nach Ann Arbor, die aufgrund ihres Alters (> 60 Jahre) oder aufgrund anderer Gründe (z. B. Ko-Morbiditäten) für eine Therapie mit BEACOPP_{eskaliert} (Cyclophosphamid, Adriamycin, Etoposid, Procarbazine, Vincristin, Bleomycin, Prednisolon) nicht geeignet sind.

Die Evidenzgrundlage der Behandlung mit Brentuximab Vedotin in Kombination mit AVD bilden die Ergebnisse der ECHELON-1-Studie, in der diese Kombination gegen den internationalen Standard ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin) bei primär nicht vorbehandelten Patienten > 18 Jahren mit fortgeschrittenem HL untersucht wurde (33).

Jüngere Patienten (< 60 Jahre) mit fortgeschrittener HL-Erkrankung im Stadium IV sollten gemäß der deutschen S3-Leitlinie bevorzugt mit dem BEACOPP_{eskaliert} Schema behandelt werden und kommen deshalb im deutschen Versorgungsalltag für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin in Kombination mit AVD nur infrage, wenn eine Behandlung mit BEACOPP_{eskaliert} z. B. aufgrund von Komorbiditäten oder schlechtem Allgemeinzustand nicht indiziert ist (3, 11). Weiterhin sind Patienten (unabhängig von ihrem Alter) mit HL im Stadium IV bei Vorliegen von Kontraindikationen gegenüber Bleomycin (z. B. bei vorgeschädigter Lunge) für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin in Kombination mit AVD geeignet (44).

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.

Die Erstlinientherapie des Hodgkin-Lymphoms erfolgt unabhängig vom Krankheitsstadium bei Diagnosestellung mit kurativer Intention, das Therapieziel ist die Heilung des Patienten (3, 11, 34). Dieses Ziel ist bei der weit überwiegenden Mehrzahl der Patienten mit einem HL auch in fortgeschrittenen Stadien einschließlich des Stadiums IV erreichbar, da Hodgkin-Lymphome auf eine Chemo- und Strahlentherapie sehr sensibel und nachhaltig reagieren (11). Im Laufe der letzten Jahrzehnte wurden die Chemotherapieschemata und Bestrahlungsmodi immer weiter optimiert, um die Effektivität der Behandlung zu steigern und gleichzeitig die therapieassoziierte Toxizität zu senken.

Deutscher Versorgungsstandard

Gemäß der nationalen S3-Leitlinie stellt in Deutschland eine Behandlung nach dem BEACOPP_{eskaliert} Schema die Standard-Erstlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem HL bis zu einem Alter von 60 Jahren dar (3). Patienten, die nach Abschluss der BEACOPP-Chemotherapie noch PET-positive Resttumoren $\geq 2,5$ cm aufweisen, sollten anschließend bestrahlt werden.

Für Patienten >60 Jahre mit fortgeschrittenem HL wird BEACOPP_{eskaliert} wegen des Nebenwirkungsprofils und der damit verbundenen erhöhten therapieassoziierten Mortalität nicht empfohlen. Diese Patienten sollten gemäß der S3-Leitlinie mit 2 Zyklen ABVD gefolgt

von 4-6 Zyklen AVD (kein Bleomycin) behandelt und bei Resttumoren $\geq 1,5$ cm nach Abschluss der Chemotherapie bestrahlt werden (3, 45). Die Bleomycin-induzierte Lungentoxizität hat einen negativen Einfluss auf das Behandlungsergebnis und kann in Einzelfällen besonders bei älteren Patienten zum Tode führen (46, 47). Wegen der deutlich erhöhten pulmonalen Bleomycin-Toxizität bei Applikation von mehr als 2 Zyklen ABVD wird deshalb nach dem 2. Behandlungszyklus die Umstellung auf AVD empfohlen (45).

Als Alternative kommen in dieser Patientengruppe auch 6-8 Zyklen PVAG (Prednison, Vinblastin, Doxorubicin und Gemcitabin) mit nachfolgender Bestrahlung residueller Manifestationen ($> 1,5$ cm) infrage (3). Für ältere Patienten, die für eine Polychemotherapie nicht infrage kommen, empfiehlt die S3-Leitlinie eine palliative Monochemotherapie, beispielsweise mit Vinorelbin oder Gemcitabin.

In Nordamerika wird ABVD dagegen in der Regel auch für Patienten unter 60 Jahren präferiert. Bei nicht ausreichender Effektivität nach 2 Zyklen (PET-Befund) wird empfohlen, die Therapie ggf. zu eskalieren (28).

Neue Optionen durch zielgerichtete Therapien

Zielgerichtete Therapien sind eine Option, um die Effektivität der medikamentösen Tumorthherapie zu verbessern, die Effektivität zu steigern und gleichzeitig die Sicherheit der Therapie zu erhöhen. Eine besondere Bedeutung beim HL kommt dabei Brentuximab Vedotin zu. Brentuximab Vedotin ist ein hochspezifisches anti-CD30-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (antibody drug conjugate, ADC), das ein Zytostatikum gezielt in die malignen Zellen des HL (Hodgkin- sowie Reed-Sternberg- Zellen) transportiert, dort freisetzt und selektiv bei diesen CD30-Antigen exprimierenden Tumorzellen eine Apoptose auslöst (32). Dieser Wirkmechanismus ermöglicht eine hohe, zielgerichtete zytostatische Effektivität bei gleichzeitiger Minimierung toxischer Nebenwirkungen (Einzelheiten siehe Modul 2).

Brentuximab Vedotin zeigte bereits bei der Behandlung von Patienten mit rezidiviertem HL eine hohe Effektivität. Seit 2012 ist die Substanz zugelassen „bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt“ (32). Im Jahr 2016 erteilte die EMA Brentuximab Vedotin zusätzlich die Zulassung für die „Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT“ (32).

Auch die Deutsche Hodgkin-Studiengruppe (GHSG) befasst sich mit zielgerichteten Therapien, insbesondere mit Brentuximab Vedotin und fokussiert ihre neuesten Forschungsaktivitäten auf diesen Bereich (11). Aktuelle Studien der GHSG untersuchen Modifikationen des BEACOPP_{eskaliert}-Schemas mit dem Ziel, die Toxizität dieses Protokolls zu reduzieren, gleichzeitig aber die Effektivität der Behandlung zu erhalten (3, 11, 48). In der Studie HD21 wird Brentuximab Vedotin in ein modifiziertes BEACOPP-Schema integriert (BrECADD) und mit dem klassischen BEACOPP_{eskaliert}-Schema verglichen (48).

Limitationen von BEACOPP_{eskaliert}

Das primär von der deutschen S3-Leitlinie für Patienten in fortgeschrittenen und intermediären Stadien empfohlene Therapieregime BEACOPP_{eskaliert} stellt nicht für alle Patienten eine adäquate Behandlung dar. BEACOPP_{eskaliert} ist zwar bei Patienten ≤ 60 Jahre sehr effektiv, die HD15-Studie beobachtete ein 5-Jahres-Gesamtüberleben von 95 % (3, 36). Die überlegende Wirksamkeit von BEACOPP_{eskaliert} im Vergleich zu ABVD bei jüngeren Patienten bestätigten zudem zwei Metaanalysen (37, 49). Gleichzeitig ist diese Therapie jedoch auch mit einer erhöhten Toxizität behaftet. Verglichen mit ABVD ist die behandlungsassoziierte Mortalität (meist aufgrund von Infektionen während der therapiebedingten Neutropenie, aber auch als Folge kardiovaskulärer Ereignisse oder von Lungenversagen) erhöht. Des Weiteren wird BEACOPP_{eskaliert} bei relevanten Ko-Morbiditäten kritisch diskutiert und bei Patienten > 60 Jahren generell nicht empfohlen (41). Die hohe Erfolgsrate mit BEACOPP_{eskaliert} ist zudem wahrscheinlich nur bei enger Betreuung der Patienten und der Erfüllung hoher Standards der allgemeinen hämatologisch-onkologischen Patientenversorgung zu erreichen. Sind nicht beide Voraussetzungen gegeben, steigt das Behandlungs-assoziierte Risiko bei der Anwendung von BEACOPP_{eskaliert}.

- Es besteht deshalb ein therapeutischer Bedarf für Behandlungen, die vergleichbar wirksam wie BEACOPP_{eskaliert} aber besser verträglich sind.

Patienten älter als 60 Jahre

Die Behandlung älterer Patienten mit fortgeschrittenem HL ist schwieriger als die der jüngerer Patienten, da diese Population auf die für jüngere Patienten empfohlene aggressive Behandlung empfindlicher reagiert und die Nebenwirkungsrate sowie die behandlungsassoziierte Mortalität erhöht sind (41). Insbesondere neutropenische Infektionen, aber auch mit der Behandlung assoziierte kardiale Ereignisse oder Lungenversagen wurden als Ursachen der erhöhten Mortalität berichtet (41). Der mögliche Schaden einer aggressiven Behandlung überwiegt bei älteren Patienten unter Umständen den Nutzen der Therapie. Die deutschen und internationalen Leitlinien differenzieren deshalb ihre Empfehlungen für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem HL nach dem Alter der Patienten (3, 23, 28).

ABVD ist gemäß der deutschen S3-Leitlinie weniger effektiv als BEACOPP_{eskaliert}, so dass Patienten > 60 Jahre, für die BEACOPP_{eskaliert} wegen der hohen Toxizität dieser Kombinationschemotherapie nicht infrage kommt, im Vergleich zu jüngeren Patienten nur weniger effektiv behandelt werden können (3).

- Es besteht deshalb für Patienten > 60 Jahre ein therapeutischer Bedarf für effektivere Therapien mit vergleichbaren Erfolgsraten wie bei Patienten ≤ 60 Jahre.

Patienten, die für Bleomycin ungeeignet sind

Die Bleomycin-haltigen Protokolle ABVD und auch BEACOPP sind bei HL-Patienten mit stark eingeschränkter Lungenfunktion oder bereits bestehender Bleomycin-induzierter Lungentoxizität kontraindiziert (44). Darüber hinaus sind eine Vorbestrahlung von Lunge und Mediastinum sowie restriktive oder obstruktive Lungenventilationsstörungen bzw.

Lungenerkrankungen relative Kontraindikationen für eine Behandlung mit Bleomycin und machen eine besonders strenge Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich (44).

Ein Verzicht auf Bleomycin aufgrund von Kontraindikationen und Anwendungseinschränkungen kann allerdings zu einer reduzierten Wirksamkeit der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen HL führen. AVD, d. h. ABVD ohne Bleomycin, war in einer randomisierten Vergleichsstudie mit 1502 Patienten mit frühem HL gegenüber ABVD in Bezug auf den Endpunkt „5-Jahres-Freiheit von Therapieversagen (FFTF)“ signifikant unterlegen (Risikodifferenz -3,9 % [95 %-KI: -7,7; -0,1]) und verfehlte auch den Nichtunterlegenheits-Grenzwert (50). Für die fortgeschrittenen Stadien liegen zudem keine Studiendaten zu Bleomycin-freien Kombinationstherapien vor.

In der Studie ECHELON-1 war als Folge des Weglassens von Bleomycin das Risiko für eine interstitielle Lungenerkrankung mit Brentuximab Vedotin plus AVD signifikant geringer als mit ABVD. Todesfälle als Folge einer interstitiellen Lungenerkrankung wurden nur in der ABVD-Gruppe beobachtet (siehe Modul 4).

- Es besteht deshalb für Patienten, bei denen eine Behandlung mit Bleomycin wegen Lungentoxizität und/oder Kontraindikation nicht möglich ist, ein therapeutischer Bedarf für gleich effektive oder wirksamere Alternativen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Brentuximab Vedotin

Ältere Patienten

Da BEACOPP_{eskaliert} für Patienten über 60 Jahre mit fortgeschrittenem HL nicht infrage kommt und ABVD nur eingeschränkt effektiv ist, werden für diese Population dringend Behandlungsalternativen benötigt. Die ECHELON-1-Studie zeigt, dass Brentuximab Vedotin in Kombination mit AVD das modifizierte progressionsfreie Überleben und das krankheitsfreie Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem, klassischen HL im Vergleich zu ABVD statistisch signifikant verbessert (33). Besonders ausgeprägt war dieser Effekt bei Patienten im Stadium IV (siehe Modul 4). Bei Patienten im Stadium IV wurde in der ECHELON-1-Studie eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens mit Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD beobachtet. Außerdem konnte gezeigt werden, dass mit Brentuximab Vedotin plus AVD die (therapiefreie) Zeit bis zu Nachfolgetherapien statistisch signifikant verzögert wird. Diese Verlängerung resultierte primär daraus, dass mit Brentuximab Vedotin plus AVD bei weniger Patienten Folgetherapien erforderlich waren. Zudem wurde über alle Effektivitätspunkte hinweg ein positiver Trend beobachtet, dessen medizinische Bedeutung vor dem Hintergrund eines kurativen Therapieansatzes mit dem Ziel Heilung und einer Verbesserung des Gesamtüberlebens deutlich höher einzustufen ist, als eine vorübergehende Erhöhung der Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD.

- Brentuximab Vedotin plus AVD ermöglicht eine effektive Behandlung älterer Patienten mit fortgeschrittenem klassischem HL im Stadium IV.

Patienten ungeeignet für eine Behandlung mit Bleomycin

Aufgrund der pulmonalen Toxizität von Bleomycin können Patienten mit fortgeschrittenem HL und Kontraindikationen oder Anwendungsbeschränkungen für Bleomycin mit den beiden am weitesten verbreiteten Chemotherapie-Schemata, BEACOPP_{eskaliert} und ABVD, nicht behandelt werden (44). Die ECHELON-1-Studie verglich eine Bleomycin-freie Chemotherapie (Brentuximab Vedotin plus AVD) mit dem weit verbreiteten Standard-Schema ABVD in der Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem HL (33).

Die Ergebnisse der ECHELON-1-Studie zeigten, dass die Substitution von Bleomycin durch Brentuximab Vedotin zu einem signifikant besseren modifizierten progressionsfreien Überleben und krankheitsfreien Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem HL führte und bei Patienten im Stadium IV auch das Gesamtüberleben statistisch signifikant verlängerte. Gleichzeitig wurden in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe signifikant weniger interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) beobachtet. ILD mit fatalem Ausgang wurden ausschließlich in der ABVD-Gruppe beobachtet.

- Brentuximab Vedotin plus AVD ermöglicht den Verzicht auf die lungentoxische Substanz Bleomycin, die mit einem erhöhten Risiko für eine interstitielle Lungenerkrankung assoziiert ist, in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen klassischen HL im Stadium IV und somit eine effektive Behandlung von zuvor oft nur unzureichend behandelbaren Patienten.

Alternative Therapieoption

Bereits der Verfügbarkeit einer alternativen Therapieoption zusätzlich zu ABVD mit einem unterschiedlichen Sicherheitsprofil für Patienten mit fortgeschrittenem klassischem HL im Stadium IV kommt eine klinische Relevanz zu. Das erhöht die ärztlichen Entscheidungsoptionen und ermöglicht, die Behandlung individueller an die speziellen Bedürfnisse der Patienten anzupassen.

- Brentuximab Vedotin plus AVD ermöglicht eine alternative, individuell an die Patientenbedürfnisse angepasste Behandlung des fortgeschrittenen klassischen HL im Stadium IV.

Künftiger therapeutischer Bedarf gemäß S3-Leitlinie

Die deutsche S3-Leitlinie sieht bei fortgeschrittenem HL einen Bedarf für neue zielgerichtete Behandlungsoptionen mit vergleichbarer Wirksamkeit wie BEACOPP_{eskaliert} bei reduzierter Toxizität und besserer Verträglichkeit (3). Als Gründe für die Untersuchung von Brentuximab Vedotin in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen klassischen HL führt die S3-Leitlinie an: „Aufgrund des einzigartigen Wirkmechanismus und auch klinisch überzeugenden Verhältnisses von Wirkung zu Nebenwirkung sollte Brentuximab Vedotin schließlich auch in die Primärtherapie integriert werden“ (3).

Schlussfolgerungen

- Brentuximab Vedotin plus AVD bietet gegenüber ABVD eine höhere therapeutische Effektivität der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen klassischen HL im Stadium IV.
- Brentuximab Vedotin plus AVD stellt eine effektive Behandlungsoption für Patienten >60 Jahre und andere Risikopatienten dar, die für eine Behandlung mit BEACOPP_{eskaliert} nicht geeignet sind.
- Brentuximab Vedotin plus AVD ermöglicht den Verzicht auf das lungentoxische Bleomycin in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen klassischen HL im Stadium IV ohne Beeinträchtigung der therapeutischen Effektivität im Vergleich zu ABVD.
- Brentuximab Vedotin plus AVD erweitert das therapeutische Arsenal für die Erstlinientherapie des HL im Stadium IV. Das ermöglicht den behandelnden Ärzten eine bessere individuelle Anpassung der Therapie an die Bedürfnisse der Patienten.

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.

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 [...]“. Die aktuellsten verfügbaren Daten für das Hodgkin-Lymphom beruhen auf Daten der epidemiologischen Krebsregistrierung bis zum Jahr 2014 und können über das ZfKD unter www.krebsdaten.de abgerufen werden (2).

Die Ergebnisse des RKI erscheinen außerdem alle zwei Jahre in der Publikation „Krebs in Deutschland“ (2). Die aktuellste Version der Publikation basiert auf dem Datenstand von 2013/2014 und enthält Hochrechnungen für das Jahr 2018. Aggregierte und bundesweit hochgerechnete Werte für die Prävalenz und Inzidenz von Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom werden im Folgenden dargestellt.

Inzidenz des Hodgkin-Lymphoms

Für die Inzidenz werden für das Berichtsjahr 2014 insgesamt rund 1.339 Männer und 1.029 Frauen angegeben, die neu am Hodgkin-Lymphom erkrankten, also insgesamt 2.368 Patienten (51). Das RKI erwartet für 2018 bei Männern 1.500 und bei Frauen 1.100 Neuerkrankungen, d. h. insgesamt 2.600 Neuerkrankungen (2). Bei der Neuerkrankungsrate ist über die letzten Jahre ein leichter Anstieg auch unter Berücksichtigung von Demographieeffekten zu beobachten. Demgegenüber ist die Sterblichkeit leicht rückläufig. Die folgende Abbildung 4 zeigt die Erkrankungs- und Sterberate im Zeitverlauf für Deutschland:

Abbildung 3.25.1a
Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht, ICD-10 C81, Deutschland 1999–2014/2015 je 100.000 (Europastandard)

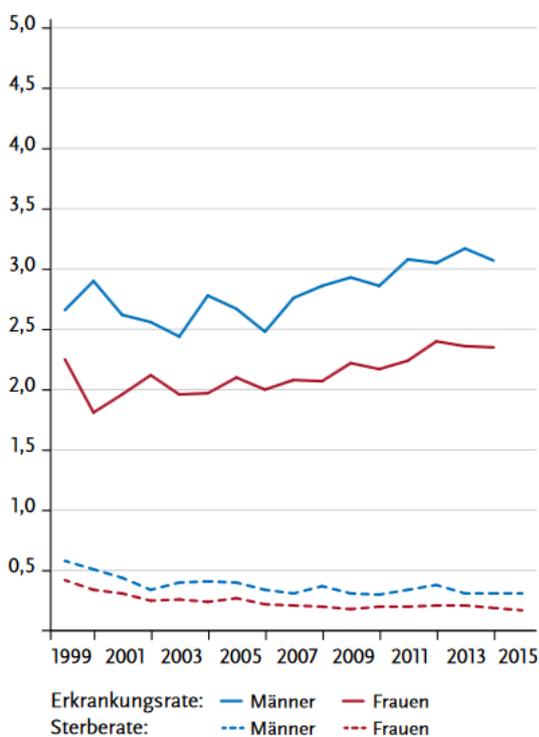


Abbildung 3.25.1b
Absolute Zahl der Neuerkrankungen- und Sterbefälle, nach Geschlecht, ICD-10 C81, Deutschland 1999–2014/2015

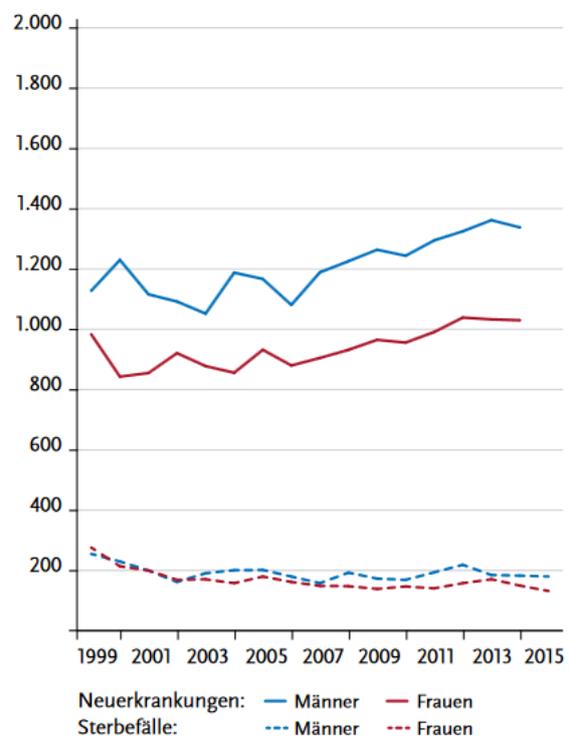


Abbildung 4: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberate nach Geschlecht (links) sowie absolute Zahlen (rechts) für die ICD-10 C81 (Hodgkin-Lymphom) in Deutschland. Quelle: RKI 2017 (2)

Alters- und Geschlechtsverteilung

Das HL ist trotz seiner Seltenheit eine der häufigsten malignen Erkrankungen im jungen Erwachsenenalter. Es besteht ein Altersgipfel zwischen 15 und 34 Jahren und ein weiterer bei >70 Jahren. Nur etwa 30 % der erwachsenen Patienten sind über 65 Jahre alt (2). Die Altersverteilung im Detail zeigt die folgende Abbildung 5.

Abbildung 3.25.2
 Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht, ICD-10 C81, Deutschland 2013–2014
 je 100.000

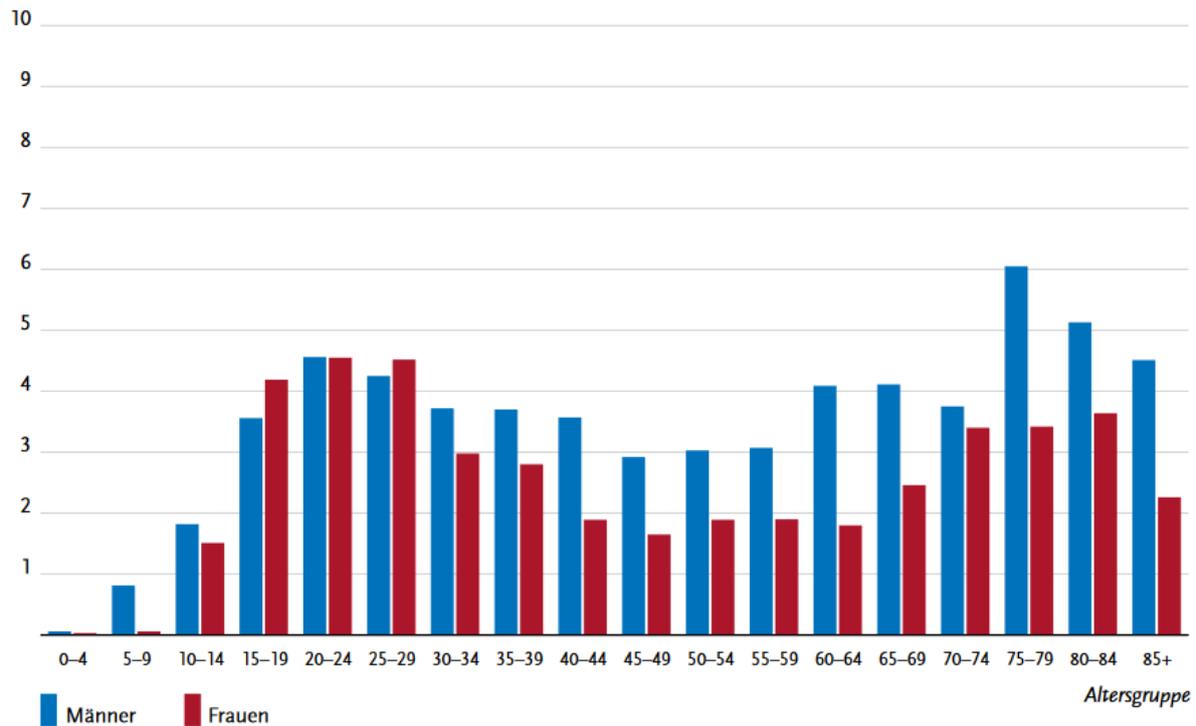


Abbildung 5: Altersverteilung von Patienten mit Hodgkin-Lymphom in Deutschland. Dargestellt ist die altersspezifische Erkrankungsrate für ICD-10 C81 je 100.000 Einwohner in Deutschland 2013-2014.

Quelle: RKI 2017 (2)

Prävalenz und Inzidenz des Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen

Um die Prävalenz des Hodgkin-Lymphoms in der Erwachsenenpopulation bestimmen zu können, werden verfügbare Daten zur Inzidenz in den Altersgruppen aus den Registerdaten des RKI für die im nachfolgenden beschriebene Herleitung herangezogen (51). Basierend auf den Angaben des RKI ergibt sich für erwachsene Patienten das folgende Bild (siehe Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Neuerkrankungen, Erkrankungsraten und 5-Jahres-Prävalenz des Hodgkin-Lymphoms in Deutschland (Bezugsjahr 2014), gemäß Robert Koch-Institut (RKI)

	Männer	Frauen	Gesamt
Neuerkrankungen pro Jahr (alle Altersstufen, Datenjahr 2014)	1.339	1.029	2.368
Neuerkrankungen Erwachsene pro Jahr (20 Jahre und älter, Datenjahr 2014)	1.200 (89,6 %)	923 (89,6 %)	2.123 (89,6 %)
Neuerkrankungen pro Jahr (15 Jahre und älter, Datenjahr 2014)	1.288 (96,1 %)	998 (96,9 %)	2.286 (96,5 %)
Altersstandardisierte Erkrankungsrate je 100.000 Personen (Datenjahr 2014) ¹	3,1	2,3	k. A.
5-Jahres Prävalenz aller Altersstufen (Datenjahr 2014)	5.492	4.259	9.751
1-Jahres Prävalenz aller Altersstufen (Datenjahr 2014)	1.184	941	2.125
¹ Altersstandardisierung nach Europa-Standard. k. A.: keine Angaben Quelle: RKI 2017 (51-53)			

Eine Spannweite wurde nicht angegeben. Die Angaben des RKI beruhen auf den Meldedaten der deutschen Krebsregister. Diese stellen aufgrund ihrer nahezu vollständigen Erfassung eine geeignete und in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren akzeptierte Quelle dar (2).

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 Darstellung der Neuerkrankungen aller Altersstufen in Tabelle 3-6 zeigt einen langsamen Anstieg der HL-Inzidenz in den letzten Jahren. Die Daten des RKI für die jährliche Inzidenz und Prävalenz von 1999 bis 2014 werden in Tabelle 3-6 zusammengefasst.

Tabelle 3-6: Neuerkrankungen und 5-Jahres-Prävalenz der Hodgkin-Lymphome in Deutschland im Zeitverlauf, gemäß Robert-Koch-Institut

Jahr	Neuerkrankungen (alle Altersstufen)			5-Jahres-Prävalenz (alle Altersstufen)		
	Frauen	Männer	Gesamt	Frauen	Männer	Gesamt
1999	979	1.126	2.105	k. A.	k. A.	k. A.
2000	842	1.229	2.071	k. A.	k. A.	k. A.
2001	856	1.115	1.971	k. A.	k. A.	k. A.
2002	923	1.091	2.014	k. A.	k. A.	k. A.
2003	879	1.053	1.923	k. A.	k. A.	k. A.
2004	855	1.187	2.042	3.706	4.897	8.603
2005	932	1.167	2.099	3.823	4.819	8.642
2006	878	1.082	1.960	3.834	4.781	8.615
2007	907	1.188	2.095	3.805	4.860	8.665
2008	934	1.226	2.160	3.860	5.018	8.878
2009	965	1.265	2.230	3.917	5.049	8.966
2010	956	1.244	2.200	3.947	5.115	9.062
2011	989	1.295	2.284	4.034	5.306	9.340
2012	1.039	1.327	2.366	4.125	5.359	9.484
2013	1.032	1.366	2.398	4.226	5.452	9.678
2014	1.029	1.339	2.368	4.259	5.492	9.751
k. A. = keine Angaben						
Quelle: Datenabfrage aus (51, 53)						

Basierend auf diesen Werten der Krebsregister ergibt sich mittels linearer Fortschreibung folgende Extrapolation der Neuerkrankungen bzw. Prävalenz über die nächsten sechs Jahre (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Erwartete Neuerkrankungen und 5-Jahres-Prävalenz der Hodgkin-Lymphome in Deutschland für die nächsten sechs Jahre

Jahr	Neuerkrankungen (alle Altersstufen)			5-Jahres-Prävalenz (alle Altersstufen)		
	Frauen	Männer	Gesamt	Frauen	Männer	Gesamt
2014	1.029*	1.339*	2.368	4.259	5.492	9.751
2015	1.032	1.353	2.386	4.290	5.526	9.816
2016	1.036	1.367	2.403	4.322	5.559	9.881
2017	1.039	1.382	2.421	4.353	5.593	9.946
2018	1.042	1.396	2.438	4.384	5.627	10.011
2019	1.046	1.410	2.456	4.415	5.660	10.076
2020	1.049	1.424	2.473	4.447	5.694	10.140
2021	1.052	1.438	2.491	4.478	5.727	10.205
2022	1.056	1.435	2.508	4.509	5.761	10.270
2023	1.059	1.467	2.526	4.540	5.795	10.335
2024	1.062	1.481	2.543	4.572	5.828	10.400

k. A. = keine Angaben; *berichtet
Quelle: Datenabfrage aus (51, 53)

Es wird insgesamt von einer geringen Zunahme der Patientenzahl in Deutschland über den Zeitraum der nächsten sechs Jahre ausgegangen.

Prävalenz und Inzidenz des klassischen HL gemäß Zulassung in Deutschland

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird im Folgenden bestimmt. Gemäß Zulassung sind dies erwachsene Patienten mit CD30+ Hodgkin-Lymphom im Stadium IV.

Die Anzahl der HL-Neuerkrankungen der Erwachsenenpopulation in Deutschland wird mittels der Inzidenz der Alterskohorten aus den vorliegenden Daten des ZfKD berechnet (siehe Tabelle 3-5). Als Grundlage dient die Anzahl der Neuerkrankungen von Erwachsenen pro Jahr (Bezugsjahr 2014) über 20 Jahre. Um einen möglichst genauen Näherungswert der Gesamtsumme an neuerkrankten Erwachsenen mit HL zu erhalten, werden nachfolgend die Anteile der Alterskohorte der 18- und 19-Jährigen zu der Summe der pro Jahr neuerkrankten Erwachsener hinzugerechnet.

Die Anzahl der Neuerkrankungen der männlichen Population in der Alterskohorte 15- bis 19-Jähriger pro Jahr ergibt sich aus der Subtraktion der Neuerkrankungen pro Jahr (15 Jahre und älter; 1.288 Neuerkrankungen) von den Neuerkrankungen männlicher Erwachsener ≥ 20 Jahre (1.200 Neuerkrankungen). Laut dieser Berechnung sind im Jahr 2014 in der männlichen

Population dieser Altersgruppe 88 HL-Neuerkrankungen aufgetreten. Legt man die Annahme zugrunde, dass sich die Neuerkrankungen innerhalb der Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen gleichmäßig verteilen, ergeben sich 17,6 Neuerkrankungen in jeder Ein-Jahreskohorte pro Jahr. Die Anzahl an Neuerkrankungen für die männliche Population zwischen 18 und 19 Jahren beträgt somit etwa 35 Fälle. Für die weibliche Population ergeben sich bei analoger Berechnung ($998 - 923 = 75$, siehe Tabelle 3-5) aus einer Gesamtanzahl von 75 Neuerkrankungen bei den 15- bis 19-Jährigen insgesamt 30 Neuerkrankungen in der Altersklasse der 18- und 19-Jährigen. Durch die Addition der 65 HL-Neuerkrankten 18- und 19-Jährigen zu den 2.123 Neuerkrankten ab 20 Jahren ergibt sich eine Gesamtsumme von 2.188 neuerkrankten Erwachsenen mit einem Hodgkin-Lymphom im Jahr 2014.

Da sich die Zulassung von Brentuximab Vedotin nur auf Erwachsene beschränkt, wird auf der Grundlage der hergeleiteten Werte ein Anteil Erwachsener mit einem neu diagnostizierten HL an allen Altersstufen berechnet. Die Gesamtsumme von 2.188 erwachsenen Neuerkrankten (18 Jahre und älter) entspricht einem Anteil von 92,3 % an den Neuerkrankungen aller Altersgruppen (Tabelle 3-8) (51). Aus den hergeleiteten Daten des RKI aus Tabelle 3-7 und der Prognose des RKI (2) ergibt sich bei einem Anteil Erwachsener von 92,3 % an der Gesamtzahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2018 eine Spannweite von 2.250 (92,3 % der für 2018 erwarteten 2.438 Neuerkrankungen, Tabelle 3-7) bis 2.399 (92,3 % der vom RKI für 2018 prognostizierten Neuerkrankungen, Tabelle 3-8) HL-Neuerkrankungen in der erwachsenen Population.

Da die Zulassung sich auf das CD30+ HL beschränkt, umfasst die Zielpopulation nur Patienten mit klassischem HL. 5 % der HL-Patienten weisen ein noduläres lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom (NLPHL) auf, welche aus der Spannweite herausgerechnet werden müssen. Daraus ergibt sich eine Spannweite von 2.137 und 2.279 CD30+ HL-Neuerkrankten (Tabelle 3-8) (3).

Zur Verteilung der Stadien des Hodgkin-Lymphoms liegen für Deutschland keine geeigneten Daten vor, da diese nicht von den nationalen Krebsregistern erhoben werden. Somit werden nachfolgend Daten aus internationalen Krebsregistern verwendet, um einen Näherungswert für Deutschland zu ermitteln. Laut repräsentativer Registerdaten aus England, Dänemark und den Vereinigten Staaten werden bei Diagnosestellung zwischen 12 % und 19 % aller Patienten dem Stadium IV zugeteilt (5-7). Dies ergibt eine Spannweite von 256 bis 433 erwachsenen Patienten mit klassischem HL im Stadium IV. Bildet man hieraus den arithmetischen Mittelwert, ergibt sich im Mittel eine Gesamtsumme von 344 Patienten mit klassischem HL im Stadium IV.

Tabelle 3-8: Anzahl der CD30+ HL-Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2018

Bezugsjahr 2018	Spannweite	
	Niedriger Wert	Hoher Wert
Anzahl der HL-Neuerkrankungen (Alle Altersstufen)	2.438	2.600 ^c
Anteil der Neuerkrankungen pro Jahr (Erwachsene)	92,3 % ^a	92,3 % ^a
Anzahl der HL-Neuerkrankungen (Erwachsene)	2.250	2.399
Anteil CD30+ HL-Patienten	95 % ^b	95 % ^b
Anzahl der CD30+ HL-Neuerkrankungen bei Erwachsenen	2.137	2.279
Anteil der HL Neuerkrankungen im Stadium IV	12 %	19 %
Anzahl der CD30+ HL-Neuerkrankungen bei Erwachsenen mit Stadium IV	256	433
a: ZfKD: Anteil Erwachsener aus allen Altersgruppen b: In diesem Fall ergibt sich keine Spannweite, da die 95 % den Standardanteil des CD30+ cHL an allen HL darstellen. c: Prognose des RKI für das Jahr 2018 CD30: Cluster of Differentiation 30; cHL: Klassisches Hodgkin-Lymphom; HL: Hodgkin-Lymphom Referenz: eigene Darstellung nach (2, 51, 53)		

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: 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 (ADCETRIS®) in Kombination mit AVD	344 (256 bis 433 Patienten)	300 (223 bis 377 Patienten)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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.

Die gemäß Zulassung relevante Zielpopulation entspricht erwachsenen Patienten mit einem bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom im Stadium IV (32).

1.) Anteil erwachsener Patienten mit Hodgkin-Lymphom

Die extrapolierte Anzahl der Patienten mit HL-Neuerkrankung auf der Basis der RKI-Daten (Tabelle 3-7) beträgt für das Jahr 2018 insgesamt 2.438 Patienten (1.042 Frauen und 1.396 Männer). Das RKI geht in seiner Prognose für 2018 für alle Altersgruppen von 1.100 Frauen und 1.500 Männern aus, d. h. insgesamt 2.600 Patienten (2). Mit dem errechneten Anteil Erwachsener Patienten (18 Jahre und älter) mit HL von 92,3 %, liefert die Prognose des RKI insgesamt 2.399 erwachsene Patienten und die hergeleiteten Daten des RKI insgesamt 2.250 erwachsene Patienten mit HL. Das ergibt eine Spannweite von 2.250 bis 2.399 erwachsenen Patienten mit Hodgkin-Lymphom (Tabelle 3-8).

2.) Anteil erwachsener Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom

Da sich die Zulassung von Brentuximab Vedotin auf das CD30+ HL beschränkt, umfasst die Zielpopulation nur Patienten mit klassischen HL. Weiterhin ist bekannt, dass 5 % der Patienten ein noduläres lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom (NLPHL) aufweisen (siehe Tabelle 3-1). Dieses ist histologisch kein klassisches Hodgkin-Lymphom und exprimiert kein CD30, es besteht deshalb keine Zulassung für Brentuximab Vedotin in diesem Anwendungsgebiet. Diese 5 % der Patienten sind entsprechend von der Zielpopulation auszuschließen. Es ergibt sich eine Spanne von 2.137-2.279 neuerkrankten erwachsenen Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom (Tabelle 3-8).

3.) Anteil erwachsener Patienten mit CD30+ Hodgkin-Lymphom im Stadium IV

Entsprechend der Angaben in internationalen Krebsregistern sind zwischen 12 % und 19 % der HL-Patienten bei Diagnosestellung dem Stadium IV zuzuordnen (5-7). Hieraus ergibt sich eine

Spanne von 256 bis 433 erwachsenen Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom im Stadium IV; der arithmetische Mittelwert beträgt 344 (Tabelle 3-8).

4.) GKV-Patienten in der Zielpopulation

In Deutschland sind von 82,8 Millionen Einwohnern 72,2 Millionen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert (Stand 2018) (54, 55). Dies entspricht einem Anteil von 87,2 % der Gesamtbevölkerung. Es wird angenommen, dass der Anteil GKV-Versicherter im vorliegenden Anwendungsgebiet dem GKV-Anteil in der deutschen Gesamtbevölkerung entspricht. Ausgehend von 344 Patienten (Spannweite: 256 bis 433) in der Zielpopulation ergibt sich somit eine Spannweite von 223 bis 377 GKV-Patienten mit einer gemittelten Anzahl von 300 GKV-Patienten in der Zielpopulation (Tabelle 3-9).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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 (ADCETRIS®) in Kombination mit AVD	Erwachsene Patienten mit CD30+ Stadium IV Hodgkin-Lymphom	Gering	300

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation gemäß Tabelle 3-10 und wird im Abschnitt 3.2.4 erläutert. Diese Angaben beziehen sich auf die gesamte GKV-Zielpopulation, also alle Patienten, die für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin in Frage kommen.

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 Angaben in diesem Abschnitt entstammen einer orientierenden Recherche zur aktuellen Literatur zu Hodgkin-Lymphomen, einer Analyse von Leitlinien und Empfehlungen der deutschen und internationalen Fachgesellschaften zu Hodgkin-Lymphomen sowie der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI).

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. Willenbrock K, Renné C, Bräuninger A, Hansmann M-L. Pathologie des Hodgkin-Lymphoms. Der Onkologe. 2005;11(9):917-23.
2. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2013/2014 Berlin: Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister Deutschland e.V.; 2017. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017_c81_morbus_hodgkin.pdf?blob=publicationFile (Zugriff am 11.02.2019).
3. AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten; Langversion 2.0, Juni 2018 AWMF Registernummer: 018/029 2018. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hodgkin/Version_2/LL_Hodgkin_Lymphom_Langversion_2.0.pdf (Zugriff am 13.07.2018).
4. 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;117(19):5019-32.

5. Cancer Research UK. Hodgkin lymphoma incidence statistics 2018 [cited 2018 July 20]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/hodgkin-lymphoma/incidence#heading-Three>, letzter Zugriff: 20.07.2018.
6. Koshy M, Fairchild A, Son CH, Mahmood U. Improved survival time trends in Hodgkin's lymphoma. *Cancer Med.* 2016;5(6):997-1003.
7. Dansk Hodgkin Lymfomgruppe. Rekommandationer for diagnostik og behandling af Hodgkin Lymfom. 2018. 10.08.2018. Available from: <http://www.lymphoma.dk/wp-content/uploads/2018/01/Hodgkin-Rekommandationer-06.01.2018.doc> (Zugriff am 10.08.2018).
8. Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dörken B, Ludwig W-D, 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.* 2009;27(27):4548-54.
9. 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. *N Engl J Med.* 2010;363(7):640-52.
10. 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;30(9):907-13.
11. German Hodgkin Study Group. Das Hodgkin Lymphom 2018 [cited 2018 April, 6]. Available from: <https://www.ghsg.org>. Zugriff am 06. 04.2018.
12. Specht L. HD. Prognostic Factors. In: Engert A YA, editor. *Hodgkin Lymphoma: A Comprehensive Overview.* Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 131-155.
13. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 1998;339(21):1506-14.
14. 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.
15. Quinlan SC, Landgren O, Morton LM, Engels EA. Hodgkin lymphoma among US solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2010;90:1011-5.
16. 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. *Clin Cancer Res* 2011;17:2885-92.
17. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375-90.
18. Born P DR, Farnschläder S, Fuchs M, Kobe C, Naumann R, Rancea M, Skoetz N., Hodgkin Lymphom. Ein Ratgeber für Patientinnen und Patienten: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und der Deutschen Krebshilfe e. V.; 2013 [cited 2018]. Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/patientenleitlinien/hodgkin/> letzter Zugriff: 23.03.2018.
19. Krams M, Frahm SO, Kellner U, Mawrin C. *Lymphatische Organe. Kurzlehrbuch Pathologie.* 2. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2013. p. 146-70.

20. 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;23(26):6379-86.
21. 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.
22. Kriz J, Müller RP, Engert A, Eich HT. Lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom. *Der Onkologe*. 2010;16:41-7.
23. Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) zum Initialen Staging bei Hodgkin-Lymphomen 2018a. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3529/> letzter Zugriff 18.01.2019.
25. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer research*. 1971;31(11):1860-1.
26. 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;7(11):1630-6.
27. National Cancer Institute. Adult Hodgkin Lymphoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version 2018 [updated March 1, 2018; cited 2018 April, 5]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/lymphoma/hp/adult-hodgkin-treatment-pdq#section/362>; Zugriff am 05.04.2018.
28. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guideline - Hodgkin Lymphoma - Version 3.2018 - Apr 16, 2018. 2018. Available from: www.nccn.org.
29. Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, et al. International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(27):3383-8.
30. American Cancer Society. Survival rates for Hodgkin lymphoma 2019. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/hodgkin-lymphoma/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>, letzter Zugriff 13.02.2019.
31. Guisado-Vasco P, Arranz-Saez R, Canales M, Canovas A, Garcia-Larana J, Garcia-Sanz R, et al. Stage IV and age over 45 years are the only prognostic factors of the International Prognostic Score for the outcome of advanced Hodgkin lymphoma in the Spanish Hodgkin Lymphoma Study Group series. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(5):812-9.
32. Takeda GmbH. Fachinformation ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2019. 2019.
33. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378:331-44.
34. Fuchs M, Greil R, Lohri A, Engert A. Hodgkin Lymphom - onkopedia leitlinien 2018. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@view/html/index.html>, letzter Zugriff 29.01.2018.

35. Gemeinsamer Bundesausschuss. PET; PET/CT zur Unterstützung von Therapieentscheidungen bei Krebserkrankungen – Weitere Einsatzbereiche werden Krankenkassenleistung 2018b [cited 2018 June 20]. Available from: <https://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/751/>, letzter Zugriff 20.06.2018.
36. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*. 2012;379(9828):1791-9.
37. Skoetz N, Trelle S, Rancea M, Haverkamp H, Diehl V, Engert A, et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2013;14(10):943-52.
38. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, Lohri A, Greil R, Eichenauer DA, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet*. 2018;390(10114):2790-802.
39. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fossa A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2016;374(25):2419-29.
40. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(8):1257-60.
41. Wongso D, Fuchs M, Plutschow A, Klimm B, Sasse S, Hertenstein B, et al. Treatment-related mortality in patients with advanced-stage hodgkin lymphoma: an analysis of the german hodgkin study group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(22):2819-24.
42. Engert A, Ballova V, Haverkamp H, Pfistner B, Josting A, Dühmke E, et al. Hodgkin's Lymphoma in Elderly Patients: A Comprehensive Retrospective Analysis From the German Hodgkin's Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(22):5052-60.
43. Klimm B, Diehl V, Engert A. Hodgkin's lymphoma in the elderly: a different disease in patients over 60. *Oncology (Williston Park)*. 2007;21(8):982-90; discussion 90, 96, 98 passim.
44. medac. Fachinformation Bleomedac®, Stand: Juli 2018. 2018. Available from: www.fachinfo.de, letzter Zugriff 02.01.2019.
45. Boll B, Goergen H, Behringer K, Brockelmann PJ, Hitz F, Kerkhoff A, et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. *Blood*. 2016;127(18):2189-92.
46. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, Colgan JP, Witzig TE, Ansell SM. Bleomycin Pulmonary Toxicity Has a Negative Impact on the Outcome of Patients With Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(30):7614-20.
47. Böll B, Görgen H, Fuchs M, Plutschow A, Eich HT, Bargetzi MJ, et al. ABVD in Older Patients With Early-Stage Hodgkin Lymphoma Treated Within the German Hodgkin Study Group HD10 and HD11 Trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(12):1522-9.
48. Eichenauer DA, Plutschow A, Kreissl S, Sokler M, Hellmuth JC, Meissner J, et al. Incorporation of brentuximab vedotin into first-line treatment of advanced classical Hodgkin's lymphoma: final analysis of a phase 2 randomised trial by the German Hodgkin Study Group. *The Lancet Oncology*. 2017;18(12):1680-7.
49. Skoetz N, Will A, Monsef I, Brillant C, Engert A, von Tresckow B. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for

people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. Cochrane Database Syst Rev. 2017;5:CD007941.

50. Behringer K, Goergen H, Hitz F, Zijlstra JM, Greil R, Markova J, et al. Omission of dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSg HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. Lancet. 2015;385(9976):1418-27.

51. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD), Robert Koch-Institut (RKI). Inzidenz des Hodgkin Lymphoms, Fallzahlen in Deutschland je Alterskohorte in den Jahren 2009-2014, Datenbankabfrage Morbus Hodgkin (C81); Datenstand 19.12.2017 (Zugriff zuletzt am 11.02.2019); . 2019a.[1-14 pp.]. Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html (Zugriff am: 11.02.2019).

52. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD), Robert Koch-Institut (RKI). Inzidenz des Hodgkin Lymphoms, altersstandardisierte Rate, [Europastandard] (je 100.000 Einwohner) in dem Jahr 2014; Datenbankabfrage Morbus Hodgkin (C81) (Zugriff zuletzt am 11.02.2019); . 2019b. 11.02.2019:[1- pp.]. Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html (Zugriff am: 11.02.2019).

53. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD), Robert Koch-Institut (RKI). Prävalenz des Hodgkin Lymphoms, Fallzahlen in Deutschland in den Jahren 2004-2014; Datenbankabfrage Morbus Hodgkin (C81), Bezugsjahre: 2013 und 2014; 1-Jahres- und 5-Jahres-Prävalenz; Datenbankabfrage Morbus Hodgkin (C81); Datenstand 19.12.2017; . 2019c.[1-2 pp.]. Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html (Zugriff am: 11.02.2019).

54. Statistisches Bundesamt. Statistische Wochenberichte, Bevölkerung und Arbeit - Monatszahlen; 51. Kalenderwoche 2017 2017. Available from: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischeWochenBerichte/WochenBerichte_Bevölkerung.pdf?__blob=publicationFile letzter Zugriff: 29.12.2017.

55. GKV-Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung 2017. Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/gkv_spitzenverband/presse/zahlen_und_grafiken/zahlen_und_grafiken.jsp; letzter Zugriff 15.12.2017.

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 3-11 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 3-11: 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 (ADCETRIS®) in Kombination mit AVD	Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom im Stadium IV	6 Zyklen Intravenös	Kombinationstherapie: Brentuximab Vedotin: 12 Infusionen Doxorubicin: 12 Infusionen Vinblastin: 12 Infusionen Dacarbazin: 12 Infusionen	Tag 1. und Tag 15 eines jeden 28-Tage-Zyklus 2 Tage / Zyklus 12 Tage 2 Tage / Zyklus 12 Tage 2 Tage / Zyklus 12 Tage 2 Tage / Zyklus 12 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend				
<p><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></p> <p>CD30: Cluster of Differentiation 30; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin</p> <p>Referenz: Fachinformation ADCETRIS®, Stand Februar 2019 (1).</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 angegebene Zielpopulation. Basierend auf der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für Seltene Leiden (*Orphan Drug*) 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 erhalten (EU/3/08/596) (2, 3). Entsprechend § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs mit der Zulassung der medizinische Zusatznutzen als belegt. Aus diesem Grund gilt für Brentuximab Vedotin, gemäß den gesetzlichen Vorgaben (§ 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V) der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt und es wird kein Vergleich gegenüber einer zVT gefordert.

Die in Tabelle 3-11 dargestellten Angaben zur Dosierung von Brentuximab Vedotin in Kombination mit AVD basieren auf den Dosierungsempfehlungen der Fachinformation von ADCETRIS® (1).

Die empfohlene Dosis von Brentuximab Vedotin beträgt 1,2 mg pro Kilogramm (kg) Körpergewicht, die im Rahmen einer Kombinationstherapie als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle zwei Wochen in einem 28-Tage-Zyklus bis maximal 6 Zyklen verabreicht wird (1). Die Verabreichung von Brentuximab Vedotin erfolgt jeweils am ersten und fünfzehnten Tag eines jeden 28-Tage-Zyklus.

Die empfohlene Dosis von Doxorubicin beträgt 25 mg pro m² Körperoberfläche, die im Rahmen der Kombinationstherapie als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle zwei Wochen in einem 28-Tage Zyklus bis zu einer maximalen Gesamtzahl von 6 Zyklen verabreicht wird (1).

Die empfohlene Dosis von Vinblastin beträgt 6 mg pro m² Körperoberfläche, die im Rahmen der Kombinationstherapie als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle zwei Wochen in einem 28-Tage Zyklus bis zu einer maximalen Gesamtzahl von 6 Zyklen verabreicht wird (1).

Die empfohlene Dosis von Dacarbazin beträgt 375 mg pro m² Körperoberfläche, die im Rahmen der Kombinationstherapie als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle zwei Wochen in einem 28-Tage Zyklus bis zu einer maximalen Gesamtzahl von 6 Zyklen verabreicht wird (1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: 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 (ADCETRIS®) in Kombination mit AVD	Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin Lymphom im Stadium IV	Zyklisch: Brentuximab Vedotin: Einmal 1,2 mg/kg i. v. alle zwei Wochen Doxorubicin: Einmal 25 mg/ m ² i. v. alle zwei Wochen Vinblastin: Einmal 6mg/ m ² i. v. alle zwei Wochen Dacarbazin: Einmal 375mg/ m ² i. v. alle zwei Wochen	12 Tage 12 Tage 12 Tage 12 Tage
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Nicht zutreffend			
AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; CD30: Cluster of Differentiation 30; i. v.: intravenös			
<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 3-13 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 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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 (ADCETRIS®) in Kombination mit AVD	Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin Lymphom im Stadium IV	6 Zyklen	Brentuximab Vedotin: 92,40 mg ^a 184,80 mg (1 Zyklus) ^a Doxorubicin: 47,50 mg ^a 95,00 mg (1 Zyklus) ^a Vinblastin: 11,40 mg ^a 22,80 mg (1 Zyklus) ^a Dacarbazin: 712,50 mg ^a 1425,00 mg (1 Zyklus) ^a	Verbrauch bei 6 Zyklen: 1.108,80 mg 570,00 mg 136,80 mg 8550,00 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend				
a: Das Durchschnittsgewicht eines deutschen Patienten liegt bei 77,0 kg mit einer Körperoberfläche von 1,90 m ² (Bezugsjahr 2017) AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; CD30: Cluster of Differentiation 30; DDD: Defined Daily Dose				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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).

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch des zu bewertenden Arzneimittels

In der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (*Defined Daily Dose*, DDD) der WHO sind zum aktuellsten Stand vom 13.12.2018 keine DDD für Brentuximab Vedotin, Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin 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 den jeweiligen Komponenten der Therapie.

So wird für Brentuximab Vedotin eine DDD von 6 mg zur parenteralen Verabreichung empfohlen, welche die empfohlene Menge der Fachinformation von 1,8 mg/kg widerspiegelt (1, 5). Für Doxorubicin ist im ATC-Index eine definierte Tagesdosis (DDD) von 5 mg zur parenteralen Verabreichung angegeben (5). Für Vinblastin ist im ATC-Index eine definierte Wochendosis von 11,61 mg zur parenteralen Verabreichung angegeben (5). Für Dacarbazin ist im ATC-Index eine definierte Tagesdosis (DDD) von 0,1 g zur parenteralen Verabreichung angegeben (5).

Obwohl für Brentuximab Vedotin, Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin laut WiDO 2017 DDDs vorliegen, ist eine Angabe des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient als DDD im Rahmen dieses Dossiers nicht zweckmäßig, da die DDD per Definition eine „angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis für die Hauptindikation eines Arzneimittels bei Erwachsenen“ darstellt (5). Laut Aussage des WiDO „ist zu beachten, dass die definierte Tagesdosis eine rechnerische Maßeinheit ist und nicht unbedingt die empfohlene oder verordnete Tagesdosis eines Arzneimittels wiedergibt. Die Dosierungen für eine bestimmte Patientin oder eine Patientengruppe können sich in Abhängigkeit von individuellen Gegebenheiten wie Körpergewicht und Alter oder pharmakokinetischen Faktoren von der DDD unterscheiden.“ (5).

Im Rahmen dieses Dossiers wird das im Anwendungsgebiet gebräuchliche Verbrauchsmaß Dosierung je Kilogramm Körpergewicht für Brentuximab Vedotin bzw. Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche für Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin verwendet.

Brentuximab Vedotin

Der Verbrauch pro Gabe und der Jahresverbrauch pro Patient sind somit abhängig vom individuellen Körpergewicht jedes einzelnen Patienten, bis zu einer empfohlenen Maximaldosis von 120 mg pro Behandlungstag bei einem Körpergewicht von >100 kg (1).

Das durchschnittliche Körpergewicht der deutschen Bevölkerung beträgt gemäß aktuell verfügbarem Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes 77,0 kg (6). Dieser Wert wird für die Berechnung der empfohlenen Tagesdosis für Brentuximab Vedotin herangezogen. Demnach werden einem Patienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,0 kg pro Therapiezyklus 184,80 mg Brentuximab Vedotin verabreicht:

$$77,0 \text{ kg Körpergewicht} * 1,2 \text{ mg/kg Brentuximab Vedotin} = 92,40 \text{ mg pro Gabe}$$

Für eine Gabe werden folglich 2 Durchstechflaschen (50 mg je Flasche) Brentuximab Vedotin benötigt. Bei maximal 12 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr beträgt der Jahresverbrauch 1.108,80 mg.

Ab einem Körpergewicht von $\geq 83,3$ kg bis 100 kg ist pro Gabe ≥ 100 mg Brentuximab Vedotin erforderlich und der Verbrauch steigt auf drei Durchstechflaschen. Ab einem Patientengewicht von > 100 kg wird für alle Patienten die maximal empfohlene Dosis von 120 mg pro Gabe empfohlen. Bei maximal 12 Behandlungstagen pro Jahr beträgt der maximale Jahresverbrauch dieser Patientengruppe 1.440 mg.

Doxorubicin

Der Verbrauch pro Gabe und der Jahresverbrauch pro Patient hängen von der individuellen Körperoberfläche ab. Die durchschnittliche Körperoberfläche beträgt gemäß Angaben zu Körpergewicht und Körpergröße des aktuell verfügbaren Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes $1,90 \text{ m}^2$ (6). Dieser Wert wird für die Berechnung der empfohlenen Tagesdosis von Doxorubicin herangezogen. Demnach ergibt sich die folgende durchschnittliche Tagesdosis von Doxorubicin:

$$1,90 \text{ m}^2 \text{ Körperoberfläche} * 25 \text{ mg/m}^2 \text{ Doxorubicin} = 47,50 \text{ mg pro Gabe}$$

Für eine Behandlung wird folglich eine Einheit (50 mg je Flasche) Doxorubicin benötigt. Bei maximal 12 Behandlungstagen pro Patient und Jahr beträgt der Jahresverbrauch 570,00 mg.

Ab einer Körperoberfläche von $>2 \text{ m}^2$ bis 4 m^2 sind pro Gabe >50 mg Doxorubicin erforderlich und der Verbrauch steigt auf zwei Einheiten. Bei maximal 12 Behandlungstagen pro Jahr beträgt der maximale Jahresverbrauch dieser Patientengruppe 1200,00 mg.

Vinblastin

Der Verbrauch pro Gabe und der Jahresverbrauch pro Patient hängen von der individuellen Körperoberfläche ab. Die durchschnittliche Körperoberfläche beträgt gemäß Angaben zu Körpergewicht und Körpergröße des aktuell verfügbaren Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes $1,90 \text{ m}^2$ (6). Dieser Wert wird für die Berechnung der empfohlenen Tagesdosis von Vinblastin herangezogen. Gemäß der durchschnittlichen Körperoberfläche von $1,90 \text{ m}^2$ ergibt sich folgende durchschnittliche Tagesdosis von Vinblastin:

$$1,90 \text{ m}^2 \text{ Körperoberfläche} * 6 \text{ mg/m}^2 \text{ Vinblastin} = 11,40 \text{ mg pro Gabe}$$

Für einen Zyklus werden folglich zwei Einheiten (10 mg je Flasche) Vinblastin benötigt. Bei maximal 12 Behandlungstagen pro Patient und Jahr beträgt der Jahresverbrauch 136,80 mg.

Dacarbazin

Der Verbrauch pro Gabe und der Jahresverbrauch pro Patient hängen von der individuellen Körperoberfläche ab. Die durchschnittliche Körperoberfläche beträgt gemäß Angaben zu Körpergewicht und Körpergröße des aktuell verfügbaren Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes $1,90 \text{ m}^2$ (6). Dieser Wert wird für die Berechnung der empfohlenen Tagesdosis von Dacarbazin herangezogen. Gemäß der durchschnittlichen Körperoberfläche von $1,90 \text{ m}^2$ ergeben sich folgende Tagesdosen von Dacarbazin:

$$1,90 \text{ m}^2 \text{ Körperoberfläche} * 375 \text{ mg/m}^2 \text{ Dacarbazin} = 712,50 \text{ mg pro Gabe}$$

Für einen Zyklus werden folglich eine Einheit (1000 mg je Flasche) Dacarbazin benötigt. Bei maximal 12 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr beträgt der Jahresverbrauch 8.550,00 mg.

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-14: 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 (ADCETRIS®) in Kombination mit AVD	3.856,99 €	3.638,22 €
	Brentuximab Vedotin [50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung] (PZN 9916870)	
	110,23 €	108,46 €
	Doxorubicin [2 mg/ml 50 mg Injektionslösung Infusionslösungskonzentrat] (PZN 10267448)	
	185,88 €	125,30 €
Vinblastin [1mg/ml 10 mg Injektionslösung, Durchstechflasche] (PZN 5505940)		
348,04 €	303,61 €	
Dacarbazin [200 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung] (PZN 6809949)		
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Nicht zutreffend		
AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer;		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Alle Kostenangaben entstammen der WEBAPO®LAUER-Taxe mit Stand vom 15.02.2019 (7).

Der Apothekenverkaufspreis für Brentuximab Vedotin beträgt 3.856,99 € pro Durchstechflasche inklusive 19 % Mehrwertsteuer (der Herstellerabgabepreis liegt bei 3.100,00 €). 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 Herstellerrabatt beträgt 7 % des Herstellerabgabepreises (netto), entsprechend: 217,00 €

- Apothekenverkaufspreis für Brentuximab Vedotin = 3.856,99 €
- Abzüglich Apothekenabschlag gemäß § 130 SGB V = 1,77 €
- Abzüglich Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 oder 1a SGB V = 217,00 €
- Finale GKV-Kosten des Arzneimittels = 3.638,22 €

Der Apothekenverkaufspreis für Doxorubicin beträgt 110,23 € pro Flasche inklusive 19 % Mehrwertsteuer (der Herstellerabgabepreis liegt bei 78,50 €). 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 Herstellerrabatt von 7 % des Herstellerabgabepreises (netto) entfällt.

- Apothekenverkaufspreis für Doxorubicin = 110,23 €
- Abzüglich Apothekenabschlag gemäß § 130 SGB V = 1,77 €
- Abzüglich Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 oder 1a SGB V = entfällt.
- Finale GKV-Kosten des Arzneimittels = 108,46 €

Der Apothekenverkaufspreis für Vinblastin beträgt 185,88 € pro Flasche inklusive 19 % Mehrwertsteuer (der Herstellerabgabepreis liegt bei 138,33 €). 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 Herstellerrabatt beträgt 42,51 % des Herstellerabgabepreises (netto), entsprechend: 58,81 €

- Apothekenverkaufspreis für Vinblastin = 185,88 €
- Abzüglich Apothekenabschlag gemäß § 130 SGB V = 1,77 €
- Abzüglich Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 oder 1a SGB V = 58,81 €
- Finale GKV-Kosten des Arzneimittels = 125,30 €

Der Apothekenverkaufspreis für Dacarbazin beträgt 348,04 € pro Flasche inklusive 19 % Mehrwertsteuer (der Herstellerabgabepreis liegt bei 266,59 €). 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 Herstellerrabatt beträgt 16,002 % des Herstellerabgabepreises (netto), entsprechend: 42,66 €

- Apothekenverkaufspreis für Dacarbazin = 348,04 €
- Abzüglich Apothekenabschlag gemäß § 130 SGB V = 1,77 €
- Abzüglich Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 oder 1a SGB V = 42,66 €
- Finale GKV-Kosten des Arzneimittels = 303,61 €

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 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 3-15 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (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	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 (ADCETRIS®) in Kombination mit AVD	Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin Lymphom im Stadium IV	Herstellung Zytostatika haltiger parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe	8 (je Zyklus)	48 (maximale Anzahl Leistungen pro Jahr)
		Verabreichung durch einen Arzt mind. 60 Minuten und Überwachung während und nach der Infusion durch einen Arzt oder eine Pflegekraft [EBM GOP 02101]	2 (je Zyklus)	12 (maximale Anzahl Leistungen pro Jahr)
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren [EBM 32122]	2 (je Zyklus)	12 (maximale Anzahl Leistungen pro Jahr)
		Überwachung Leberfunktion. GOT (ALT) [EBM 32069]	2 (je Zyklus)	12 (maximale Anzahl Leistungen pro Jahr)
		Überwachung Leberfunktion. GPT (AST) [EBM 32070]	2 (je Zyklus)	12 (maximale Anzahl Leistungen pro Jahr)
		Prophylaktische Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF)	20 (je Zyklus)	120 (maximale Anzahl Leistungen pro Jahr)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend				
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; CD30: Cluster of Differentiation 30; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen Leistungen der GKV wurden anhand der Fachinformation ermittelt (1). Die Kosten werden in den Tabellen jeweils standardisiert auf eine hypothetische Behandlungsdauer von einem Jahr angegeben.

Für die Kombinationstherapie mit Brentuximab Vedotin entsprechend den Vorgaben in der Fachinformation fallen für die GKV zusätzliche Kosten für folgende Leistungen an. Die GKV-Leistungen wurden auf Basis des EBM-Katalogs des 1. Quartals 2019 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung vorgenommen.

1. Herstellung Zytostatika-haltiger parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe:

Für die Herstellung der Infusionslösung ist für die „Herstellung Zytostatika-haltiger parenteraler Zubereitungen gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe pro applikationsfertiger Einheit“ ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig (8).

Diese Leistung fällt viermal pro Behandlungstag (achtmal je Zyklus) bis zu einer maximalen Anzahl an 12 Behandlungstagen an.

2. Verabreichung durch einen Arzt mind. 60 Minuten und Überwachung während und nach der Infusion durch einen Arzt oder eine Pflegekraft

Die Verabreichung von Brentuximab Vedotin sollte gemäß Fachinformation unter der Aufsicht eines in der Anwendung von Krebsmedikamenten erfahrenen Arztes erfolgen (1). Die Infusion von Brentuximab Vedotin kann bei einer Mindestdauer von 30 Minuten über die EBM Ziffer 02101 abgerechnet werden (9). Die Anzahl der EBM-Leistungen beträgt 2 x pro 28-tägigen Zyklus bis zu einer Gesamtzahl von 12 EBM-Leistungen pro Jahr. 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 je Zyklus angesetzt, bis zu einer maximalen Anzahl von 12 Behandlungstagen pro Jahr.

3. Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren

Vor der Verabreichung der Brentuximab Vedotin-Infusion soll ein komplettes Blutbild erstellt werden. Das komplette Blutbild wird durch Erstellung eines „Vollständigen Blutstatus mittels automatisierter Verfahren“ abgedeckt. Die EBM-Leistung beinhaltet den obligaten Leistungsinhalt der Untersuchungen von Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozytenzählung, Leukozytenzählung, Thrombozytenzählung und die mechanisierte Zählung der Neutrophilen, Eosinophilen, Basophilen, Lymphozyten und Monozyten. Je Leistung ist die Erstellung und Kontrolle des Blutbilds über EBM-Ziffer

32122 abrechenbar (10). Das komplette Blutbild wird vor jeder Brentuximab Vedotin Verabreichung bestimmt.

Diese Leistung fällt maximal 12-mal pro Patient im Jahr an.

4. Überwachung der Leberfunktion (GPT/AST und GOT/ALT) zu Beginn der Behandlung

Die Leberfunktion soll regelmäßig vor jeder Behandlung kontrolliert und während der Behandlung routinemäßig geprüft werden. Hierfür sollen die Spiegel der Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) bestimmt werden. Diese leberspezifische Leistung wird im Rahmen der „Quantitativen Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten, auch mittels trägergebundener (vorportionierter) Reagenzien“ in der EBM-Leistung GOT (EBM-Ziffer 32069) und GPT (EBM-Ziffer 32070) abgerechnet und fällt zweimal je Zyklus, bis zu einer maximalen Anzahl von 12 Behandlungstagen im Jahr pro Patient an (11, 12).

5. Prophylaktische Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF)

Für alle Patienten in der Erstlinienbehandlung mit Brentuximab Vedotin in Kombination mit AVD wird eine prophylaktische Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF) empfohlen. Diese soll beginnend ab der ersten Dosis von Brentuximab Vedotin erfolgen (1). Die Therapie soll laut Fachinformation so lange erfolgen, bis die Anzahl der neutrophilen Granulozyten nach dem tiefsten Absinken der Werte (Nadir) wieder den normalen Bereich erreicht hat. Nach konventioneller Chemotherapie von Lymphomen kann mit einer Behandlungsdauer von bis zu 14 Tagen bis zum Erreichen dieser Kriterien gerechnet werden (13). In der Zulassungsstudie ECHELON-1 wurde die G-CSF Therapie ab dem fünften Tag einer jeden Behandlung verabreicht (14). Somit fällt die Leistung maximal 20-mal je Zyklus, bis zu einer maximalen Anzahl von 120 Behandlungstagen im Jahr pro Patient an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung Zytostatika haltiger parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe (je Zyklus)	81,00 €
Verabreichung durch einen Arzt mindestens 60 Minuten und Überwachung während und nach der Infusion (je Zyklus)	16,99 €
Komplettes Blutbild (je Zyklus)	1,10 €
Überwachung der Leberfunktion zu Beginn der Behandlung (ALT) (je Zyklus)	0,25 €
Überwachung der Leberfunktion zu Beginn jeder Behandlung (AST) (je Zyklus)	0,25 €
Prophylaktische Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF) (je Zyklus)	2.888,04 €
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase Referenzen: KBV 2019, GKV Spitzenverband 2014 (8-14)	

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

Die Herstellung Zytostatika-haltiger parenteraler Zubereitungen wird über die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) vergütet. Die Hilfstaxe wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehenden, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in der Lauer-Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe Zuschläge für die Herstellung von maximal 81,00 € pro applikationsfertiger Zubereitung an (8). Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar.

Die Kosten für die Überwachung während und nach der Infusion werden für eine Dauer von mindestens 60 Minuten berechnet und betragen 16,99 € pro Infusion (EBM GOP 02101) (9). Die GOP 02101 ist je Behandlungstag nur einmal berechnungsfähig. Es ergeben sich bis zu 16 abrechenbare Tage für ein Jahr.

Gemäß Fachinformation von ADCETRIS® muss vor jedem Therapiezyklus ein komplettes Blutbild erstellt werden (1). Die Kosten für ein komplettes Blutbild werden anhand der Leistung „Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren“ ermittelt und betragen 1,10 €(10).

Weiterhin soll vor jeder Applikation mit Brentuximab Vedotin die Leberfunktion des Patienten überprüft werden. Die Überprüfung der Leberfunktion erfolgt mithilfe der Bestimmung der Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase im Blut und beträgt je 0,25 €(11, 12).

Gemäß Fachinformation von ADCETRIS® wird die Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF) empfohlen. Die Therapie soll beginnend mit der ersten Dosis von Brentuximab Vedotin erfolgen (1). Die Kosten (Arzneimittelkosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte) in Euro einer G-CSF Therapie liegen pro Tag bei 144,40 €. Die Therapie soll so lange erfolgen, bis die Anzahl der neutrophilen Granulozyten nach dem tiefsten Absinken der Werte (Nadir) wieder den normalen Bereich erreicht hat. Es kann mit einer Behandlungsdauer von bis zu 14 Tagen bis zum Erreichen dieser Kriterien gerechnet werden (7, 13). In der Zulassungsstudie ECHELON-1 wurde die G-CSF Therapie ab dem fünften Tag einer jeden Behandlung verabreicht (14). Somit fällt die Leistung maximal 20-mal je Zyklus, bis zu einer maximalen Anzahl von 120 Behandlungstagen im Jahr pro Patient an.

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-10 (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 3-17: 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)

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 (ADCETRIS®) in Kombination mit AVD	Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin Lymphom im Stadium IV	Herstellung Zytostatika haltiger parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe	Max. 3.888,00 € (max. 48 Behandlungen)	1.166.400,00 € (Kosten für 300 Patienten in der GKV-Zielpopulation)
		Verabreichung unter Aufsicht eines in der Anwendung von Krebsmedikamenten erfahrenen Arztes und Überwachung während und nach der Infusion	Max. 203,88 € (max. 12 Behandlungen)	61.164,00 € (Kosten für 300 Patienten in der GKV-Zielpopulation)
		Komplettes Blutbild vor jeder Verabreichung	Max. 13,20 € (max. 12 Behandlungen)	3.960,00 € (Kosten für 300 Patienten in der GKV-Zielpopulation)
		Überprüfung der Leberfunktion zu Beginn der Behandlung (ALT)	Max. 3,00 € (max. 12 Behandlungen)	900,00€ (Kosten für 300 Patienten in der GKV-Zielpopulation)
		Überprüfung der Leberfunktion zu Beginn der Behandlung (AST)	Max. 3,00 € (max. 12 Behandlungen)	900,00 € (Kosten für 300 Patienten in der GKV-Zielpopulation)
		Prophylaktische Gabe von Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren (G-CSF)	17.328,24 € (Max. 120 Behandlungen)	5.198.472,00 € (Kosten für 300 Patienten in der GKV-Zielpopulation)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Nicht zutreffend				
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; CD30: Cluster of Differentiation 30; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10) 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 3-18: 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 (ADCETRIS®) in Kombination mit AVD	Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin Lymphom im Stadium IV	Max. 93.083,33 € (für maximal 6 Zyklen)	27.924.998,40 € (Kosten für 300 Patienten in der Zielpopulation) 20.757.582,14 € (Kosten für 223 Patienten; untere Spanne) 35.092.414,66 € (Kosten für 377 Patienten obere Spanne)
Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) in Kombination mit AVD plus zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin Lymphom im Stadium IV	Max. 114.522,65 € (für maximal 6 Zyklen)	34.356.794,40 € (Kosten für 300 Patienten in der Zielpopulation) 25.538.550,50 € (Kosten für 223 Patienten untere Spanne) 43.175.038,30 € (Kosten 377 Patienten obere Spanne)
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 3-9, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-10 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Jahrestherapiekosten</p> <p>AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; CD30: Cluster of Differentiation 30; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>			

Die maximalen Jahrestherapiekosten für einen Patienten in der vorliegenden Indikation liegen bei 93.083,33 € für eine maximale Behandlungsdauer von 6 Zyklen Brentuximab Vedotin und 12 Behandlungstagen. Unter der Annahme, dass alle 300 Patienten der GKV-Zielpopulation die maximale Behandlungsdauer von 6 Zyklen erhalten, ergäben sich maximale Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 34.356.794,40 € Therapiekosten für Brentuximab Vedotin und zusätzlich notwendige Leistungen der GKV.

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.

Gemäß S3-Leitlinie stellt in der deutschen Versorgungsrealität BEACOPP^{eskaliert} die Standard-Erstlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom bis zu einem Alter von 60 Jahren dar (15). ABVD ist gemäß deutscher S3-Leitlinie weniger effektiv als BEACOPP^{eskaliert}, so dass in der Regel nur Patienten über 60 Jahre, die für BEACOPP^{eskaliert} aufgrund der gesteigerten Toxizität und behandlungsassoziierten Mortalität nicht infrage kommen, mit ABVD behandelt werden. Die Überlegenheit von BEACOPP^{eskaliert} im Vergleich zu ABVD bei jüngeren Patienten unter 60 Jahre ist durch zwei Metaanalysen bestätigt (16, 17) und spiegelt die Empfehlungen der deutschen Leitlinien wider. Daher ist grundsätzlich von einem geringen Versorgungsanteil in der potentiellen Zielpopulation auszugehen.

Aufgrund der guten Evidenz und der starken Leitlinienempfehlungen wird erwartet, dass in der Versorgungsrealität nur Patienten mit einem Alter über 60 Jahre, die nicht für eine Therapie mit BEACOPP^{eskaliert} geeignet sind, Brentuximab Vedotin plus AVD erhalten werden. Daher ist zu erwarten, dass Brentuximab Vedotin plus AVD nicht, wie in den vorstehenden Berechnungen angenommen, als Erstlinientherapie für alle neu diagnostizierten Patienten im Stadium IV eingesetzt wird. Dieses Kriterium lässt sich nutzen, um den maximalen Versorgungsanteil der für eine Therapie mit Brentuximab Vedotin plus AVD in Frage kommenden Patienten abzuleiten. Aus (18) wurde für das Jahr 2014 eine Gesamtsumme von 2.368 Patienten mit HL identifiziert. Davon waren laut RKI 785 Patienten in einem Alter von mindestens 60 Jahren, das entspricht einem Anteil von 33,1 % an allen Altersgruppen (18). Bezieht man das Alterskriterium auf die von der Zulassung abgedeckten erwachsenen HL-Neuerkrankungen über 18 Jahre (92,3 % an allen Altersstufen), erhält man einen Anteil von 35,9 % von über 60-Jährigen HL-Neuerkrankten. Damit sind aufgrund des Alterskriteriums der Leitlinien mindestens 64,1 % der Patienten in der Therapiesituation als nicht für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD in Frage kommend einzugruppieren. Der maximale Versorgungsanteil, bezogen auf die Zielpopulation der gesetzlich versicherten CD30+ HL-Patienten im Stadium IV, ergibt somit eine maximale Patientenanzahl von 107 Patienten. Einschränkend ist festzustellen, dass diese Zahl von einer Extrapolation über alle Krankheitssituationen ausgeht. Damit ist von einer Unterschätzung der nicht für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD infrage kommenden Patienten auszugehen, da bei älteren und/oder multimorbiden Patienten von einer Therapie mit

Polychemotherapeutika abgesehen wird, wenn die Anwendung der empfohlenen Therapieschemata mit nicht akzeptablen Risiken einhergeht.

Kontraindikationen

Die Anwendung von Brentuximab Vedotin wird durch Kontraindikationen gemäß Fachinformation eingeschränkt: Brentuximab Vedotin ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile und bei einer kombinierten Anwendung von Bleomycin und Brentuximab Vedotin aufgrund von pulmonaler Toxizität (1).

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.

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.

Gegenüber den dargestellten maximalen Jahrestherapiekosten im Abschnitt 3.3.5 werden in der Versorgungsrealität deutlich geringere Gesamtkosten erwartet. Die Therapiekosten für den Abschnitt 3.3.5 wurden für alle erwachsenen, bislang unbehandelten CD30+ HL-Patienten im Stadium IV berechnet (GKV-Zielpopulation).

Da aus den oben aufgeführten Aspekten jedoch abgeleitet werden kann, dass im deutschen Versorgungskontext nur ein Teil der Patienten der GKV-Zielpopulation eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD (35,9 %; über 60-Jährige HL-Neuerkrankte) erhalten, ist davon auszugehen, dass die Jahrestherapiekosten in der Versorgungsrealität deutlich geringer sein werden, als in Abschnitt 3.3.5 berechnet. Daher werden im Folgenden die zu erwartenden GKV-Jahrestherapiekosten auf Basis der zu erwartenden Versorgungsanteile neu berechnet.

Da aufgrund des Alterskriteriums der Leitlinien mindestens 64,1 % der Patienten in der Therapiesituation nicht für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD in Frage kommen, ergeben sich voraussichtlich GKV-Jahrestherapiekosten plus Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von maximal 12.253.923,34 € (bei 107 Patienten). Da jedoch nicht davon ausgegangen werden kann, dass alle bislang unbehandelten CD30+ HL Patienten im Stadium IV über 60 Jahre mit Brentuximab Vedotin plus AVD behandelt werden können, stellen die zu erwartenden Jahrestherapiekosten eine Überschätzung dar.

Es ist daher mit höherer Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass sich die realistischen Kosten deutlich unter den zu erwartenden Jahrestherapiekosten wiederfinden werden.

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).
- WEBAPO®LAUER-Taxe mit Stand vom 15.02.2019 (7).
- Der ATC-Index wurde einer Publikation des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO) im AOK-Bundesverband entnommen (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 und für verschiedene Wirkstärken berechnet (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 (8).
- Der Einheitliche Bewertungsmaßstab sowie der Punktwert wurden auf der Internetseite der Kassenärztlichen Bundesvereinigung eingesehen (9-12).

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: Februar 2019. 2019.
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. Orphan Maintenance Assessment Report; Adcetris (monoclonal antibody against human CD30 covalently linked to the cytotoxin monomethylauristatin E) Treatment of Hodgkin lymphoma EU/3/08/596 (EMEA/OD/073/08) vom 06.02.2019. 2019a.
4. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index, Code L0XC12 2018 [cited 2019 February 12]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XC12&showdescription=yes, letzter Zugriff am 12.02.2019.
5. Fricke U, Günther J, Niepraschk-von Dollen K, Zawinell A. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt; Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung: Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO) im AOK-Bundesverband GbR; 2018.
6. Statistisches Bundesamt Deutschland. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit, Körpermaße der Bevölkerung - 2017 (Erschienen am 2. August 2018). 2018.[1-17 pp.]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse.html> (Zugriff am 12.02.2019).
7. Lauer Fischer. Lauer-Taxe, WEBAPO® InfoSystem 2019 [cited 2019 February 13]. Available from: <https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen/lf/lauer-taxa-lf/webapo-infosystem-lf/webapo-infosystem.de.jsp>, letzter Zugriff am 13.02.2019.
8. GKV Spitzenverband. Hilfstaxe, Anlage 3, Stand 1.9.2014 2014 [cited 2017 Dezember 1]. Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01092014.pdf.
9. Kassenärztliche Bundesvereinigung. EBM 02101, Infusionstherapie 2019a [cited 2019 February 13]. Available from: www.kbv.de/tools/ebm/html/02101_2900021000758766428608.html, letzter Zugriff am 13.02.2019.
10. Kassenärztliche Bundesvereinigung. EBM, 32122; Mechanisierter vollständiger Blutstatus: KBV; 2019b [cited 2019 February 13]. Available from: http://www.kbv.de/tools/ebm/html/32122_2903117970076512738624.html, letzter Zugriff 13.02.2019.
11. Kassenärztliche Bundesvereinigung. EBM 32069, GOT 2019c [cited 2019 February 13]. Available from:

http://www.kbv.de/tools/ebm/html/32069_2902207586624937057600.html, letzter Zugriff am 13.02.2019.

12. Kassenärztliche Bundesvereinigung. EBM 32070, GPT 2019d [cited 2019 February 13]. Available from: http://www.kbv.de/tools/ebm/html/32070_2903128938551832927552.html, letzter Zugriff am 13.02.2019.

13. Pfizer Pharma PFE GmbH. Fachinformation Nivestim, Stand November 2018 2018. Available from: www.fachinfo.de, letzter Zugriff 13.02.2019.

14. Millennium Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report C25003 BODY - A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of A+AVD Versus ABVD as Frontline Therapy in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. 2017 June 12. Report No.

15. AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten; Langversion 2.0, Juni 2018 AWMF Registernummer: 018/029 2018. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hodgkin/Version_2/LL_Hodgkin_Lymphom_Langversion_2.0.pdf (Zugriff am 13.07.2018).

16. Skoetz N, Trelle S, Rancea M, Haverkamp H, Diehl V, Engert A, et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2013;14(10):943-52.

17. Skoetz N, Will A, Monsef I, Brillant C, Engert A, von Tresckow B. Comparison of first-line chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for people with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:CD007941.

18. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD), Robert Koch-Institut (RKI). Prävalenz des Hodgkin Lymphoms, Fallzahlen in Deutschland in den Jahren 2004-2014; Datenbankabfrage Morbus Hodgkin (C81), Bezugsjahre: 2013 und 2014; 1-Jahres- und 5-Jahres-Prävalenz; Datenbankabfrage Morbus Hodgkin (C81); Datenstand 19.12.2017; . 2019c.[1-2 pp.]. Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/homepage_node.html (Zugriff am: 11.02.2019).

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 Fachinformation Abschnitt 4.4).

Die Patienten müssen während und nach der Infusion überwacht werden (siehe Fachinformation 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*Bislang unbehandeltes HL*

Die empfohlene Dosis in Kombination mit einer Chemotherapie (Doxorubicin [A], Vinblastin [V] und Dacarbazin [D] [AVD]) beträgt 1,2 mg/kg als intravenöse Infusion über 30 Minuten am 1. und 15. Tag jedes 28-Tage-Zyklus über 6 Zyklen (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).

Eine Primärprophylaxe mit Wachstumsfaktoren (G-CSF) wird bei allen Patienten mit bislang unbehandeltem HL, die eine Kombinationstherapie erhalten, ab der ersten Dosis empfohlen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).

HL mit erhöhtem Risiko für Rezidiv oder Progression

Die empfohlene Dosis beträgt 1,8 mg/kg, als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht. Die Behandlung mit ADCETRIS sollte gemäß klinischer Beurteilung nach der Erholung von der ASCT einsetzen. Die Patienten sollten bis zu 16 Zyklen erhalten (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).

Rezidiertes oder refraktäres HL

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, 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 Fachinformation Abschnitt 5.1).

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

Patienten, bei denen eine Stabilisierung oder Besserung der Erkrankung erreicht wird, müssen mindestens 8 Zyklen und bis zu maximal 16 Zyklen (ca. 1 Jahr) erhalten (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).

Rezidiertes oder refraktäres sALCL

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, die zuvor schon auf die Behandlung mit ADCETRIS angesprochen hatten, beträgt 1,8 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird. Alternativ kann die Behandlung mit der zuletzt vertragenen Dosierung eingeleitet werden (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).

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

Patienten, bei denen eine Stabilisierung oder Besserung der Erkrankung erreicht wird, müssen mindestens 8 Zyklen und bis zu maximal 16 Zyklen (ca. 1 Jahr) erhalten (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).

CTCL

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

Patienten mit CTCL sollten bis zu 16 Zyklen erhalten (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).

Allgemein

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

Anpassung der Dosierung

Neutropenie

Wenn sich während der Behandlung eine Neutropenie entwickelt, sollte die Gabe der nächsten Dosis verzögert werden. Siehe Tabelle 3-19 unten für entsprechende Dosierungsempfehlungen (siehe auch Fachinformation Abschnitt 4.4).

Tabelle 3-19: Dosierungsempfehlungen bei Neutropenie

	Monotherapie	Kombinationstherapie Hinweis: Eine Primärprophylaxe mit G-CSF wird für alle Patienten, die eine Kombinationstherapie erhalten, ab der ersten Dosis empfohlen.
Schweregrad der Neutropenie (Anzeichen und Symptome [verkürzte Beschreibung nach CTCAE^a])	Änderung des Dosierungsschemas	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 10 ⁹ /l)	Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten	Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten
Grad 3 (< 1.000 - 500/mm ³ < 1,0 - 0,5 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.	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 3-20 enthält Dosierungsempfehlungen für den Fall, dass sich während der Behandlung eine periphere sensorische oder motorische Neuropathie entwickelt oder verschlechtert (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).

Tabelle 3-20: Dosierungsempfehlungen für den Fall, dass sich eine periphere sensorische oder motorische Neuropathie entwickelt oder verschlechtert

	Monotherapie	Kombinationstherapie
Schweregrad der peripheren sensorischen oder motorischen Neuropathie (Anzeichen und Symptome [verkürzte Beschreibung nach CTCAE^a])	Änderung der Dosis und des Zeitplans	Änderung der Dosis und des Zeitplans
Grad 1 (Parästhesie und/oder verminderte Reflexe, ohne Funktionsverlust)	Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten	Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten
Grad 2 (Beeinträchtigung der Funktion, jedoch keine 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 bis höchstens 120 mg alle 3 Wochen fortsetzen.	Dosis auf 0,9 mg/kg bis höchstens 90 mg alle 2 Wochen verringern
Grad 3 (Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten)	Vergabe aussetzen bis Toxizität \leq Grad 1 oder Ausgangswert, dann Behandlung mit einer niedrigeren Dosis von 1,2 mg/kg alle 3 Wochen wieder aufnehmen	Behandlung mit ADCETRIS aussetzen bis Toxizität \leq Grad 2, dann Behandlung mit einer niedrigeren Dosis bis zu 0,9 mg/kg alle 2 Wochen wieder aufnehmen.
Grad 4 (sensorische Neuropathie, die stark behindernd ist, oder motorische Neuropathie, die lebensbedrohlich ist oder zu einer Lähmung führt)	Behandlung abbrechen	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.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion

Kombinationstherapie

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten engmaschig auf unerwünschte Ereignisse überwacht werden. Es gibt keine Erfahrungswerte aus klinischen Studien mit ADCETRIS in Kombination mit einer Chemotherapie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei denen das Serumkreatinin $\geq 2,0$ mg/dl und/oder die Kreatinin-Clearance oder die errechnete Kreatinin-Clearance ≤ 40 ml/min beträgt. Der Einsatz von ADCETRIS in Kombination mit einer Chemotherapie sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vermieden werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten engmaschig auf unerwünschte Ereignisse überwacht werden. Die empfohlene Startdosis bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung beträgt 0,9 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird. Es gibt keine Erfahrungswerte aus klinischen Studien mit ADCETRIS in Kombination mit einer Chemotherapie bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, bei denen der Bilirubinwert die Obere Normalgrenze (ON) > 1,5-fach übersteigt (ausgenommen sind Patienten mit Gilbert Syndrom), oder wenn der Alanin-Aminotransferase- (ALT) oder der Aspartat-Aminotransferase- (AST) Wert die ON > 3-fach übersteigt, oder > 5-fach, wenn es gute Gründe gibt, diese Erhöhung auf Leber-lokalisiertes HL zurückzuführen. Der Einsatz von ADCETRIS in Kombination mit einer Chemotherapie sollte bei Patienten mit mittelgradiger und schwerer Leberfunktionsstörung vermieden werden.

Monotherapie

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).

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 sind hinsichtlich auftretender Nebenwirkungen engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Die Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 65 Jahren sind dieselben wie bei Erwachsenen. Die derzeit verfügbaren Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von ADCETRIS bei Kindern (unter 18 Jahren) ist bisher noch nicht erwiesen. Die derzeit verfügbaren Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben, es können jedoch keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden. 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.

ADCETRIS darf nicht als intravenöse Stoßtherapie oder als Bolus verabreicht werden. ADCETRIS 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 ADCETRIS verursacht pulmonale Toxizität (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungProgressive multifokale Leukenzephalopathie

Bei mit ADCETRIS 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 latenter 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 ADCETRIS 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 von ADCETRIS 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 ADCETRIS 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 ADCETRIS ausgesetzt werden. Wenn sich die Diagnose einer akuten Pankreatitis bestätigt, muss ADCETRIS 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 ADCETRIS behandelt wurden. Obwohl ein kausaler Zusammenhang mit ADCETRIS 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 ADCETRIS während der Auswertung und bis zur symptomatischen Verbesserung beizubehalten.

Schwere Infektionen und opportunistische Infektionen

Bei Patienten, die mit ADCETRIS behandelt wurden, wurden schwere Infektionen wie Lungenentzündung, Staphylokokken-Bakteriämie, Sepsis/septischer Schock (inklusive tödlichen Ausgängen), Herpes zoster und Cytomegalovirus (CMV) (Reaktivierung) 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 ADCETRIS 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).

Tumorlyse-Syndrom

Unter Behandlung mit ADCETRIS 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.

Periphere Neuropathie

ADCETRIS kann sowohl sensorische als auch motorische periphere Neuropathie verursachen. Eine durch ADCETRIS ausgelöste periphere Neuropathie ist typischerweise eine Folge kumulativer Exposition zu diesem Arzneimittel und ist in den meisten Fällen reversibel. In den klinischen Studien zeigte sich bei einem Großteil der Patienten ein vollständiges Abklingen oder eine Verbesserung der Symptome (siehe Abschnitt 4.8). 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 ADCETRIS oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hämatologische Toxizität

Unter ADCETRIS 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 ADCETRIS 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.

Bei einer Kombinationsbehandlung mit AVD, war ein fortgeschrittenes Alter ein Risikofaktor für febrile Neutropenie. Wenn ADCETRIS in Kombination mit AVD gegeben wird, wird bei allen Patienten unabhängig von deren Alter ab der ersten Verabreichung eine vorhergehende Prophylaxe mit G-CSF empfohlen.

Stevens-Johnson-Syndrom und Toxisch epidermale Nekrolyse

Unter Behandlung mit ADCETRIS 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 ADCETRIS 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 ADCETRIS 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 ADCETRIS 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 ADCETRIS 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 ADCETRIS.

Hyperglykämie

In klinischen Studien wurde 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).

CD30+ CTCL

Das Ausmaß der Behandlungsauswirkungen bei anderen CD30+ CTCL-Subtypen außer Mycosis fungoides (MF) und primär kutanem anaplastischem großzelligem Lymphom (pcALCL) ist aufgrund fehlender belastbarer Nachweise nicht klar. In zwei einarmigen Phase-2-Studien mit ADCETRIS konnte die Krankheitsaktivität in den Subtypen Sézary-Syndrom (SS), lymphomatoide Papulose (LyP) und gemischte CTCL-Histologie nachgewiesen werden. Diese Daten legen nahe, dass die Wirksamkeit und Sicherheit auf andere CTCL CD30+ -Subtypen extrapoliert werden können. Dennoch sollte ADCETRIS erst nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Einzelfall und mit Vorsicht bei anderen CD30+ CTCL-Patienten eingesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Natriumgehalt der sonstigen Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 13,2 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,7% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln sicherzustellen, wird empfohlen, Handelsname und Chargennummer bei jeder Behandlung zu dokumentieren.

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 1: 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-Konzentration 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.

Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD)

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von ADC und MMAE im Serum bzw. Plasma nach einer Verabreichung von Brentuximab Vedotin in Kombination mit AVD ähnelten denen bei der Monotherapie.

Die gleichzeitige Anwendung von Brentuximab Vedotin hatte keinen Einfluss auf die Plasmaexposition von AVD.

Bleomycin

Es wurden keine formellen Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Brentuximab Vedotin und Bleomycin (B) durchgeführt. In einer Phase-1-Dosisfindungs- und Sicherheitsstudie (SGN35-009) wurde bei 11 von 25 Patienten (44%), die mit Brentuximab Vedotin plus ABVD behandelt wurden, eine nicht akzeptable pulmonale Toxizität (einschließlich 2

tödlicher Ereignisse) festgestellt. Bei Brentuximab Vedotin + AVD wurden keine pulmonale Toxizität oder tödliche Ereignisse gemeldet. Deshalb ist die gleichzeitige Anwendung von ADCETRIS und Bleomycin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.2).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen in gebärfähigem Alter

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

Schwangerschaft

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

ADCETRIS 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 ADCETRIS 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 ADCETRIS 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

ADCETRIS kann einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (z.B. Schwindelgefühl) haben, siehe Abschnitt 4.8.

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 3-21 beschriebenen Nebenwirkungen wurden auf Basis der Daten von klinischen Studien bestimmt.

Monotherapie

Im gepoolten Datensatz von ADCETRIS als Monotherapie in den HL-, sALCL- und CTCL-Studien (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 und C25007, siehe Abschnitt 5.1) waren die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) Infektionen, periphere sensorische Neuropathie, Übelkeit, Müdigkeit, Durchfall, Fieber, Infektionen der oberen Atemwege, Neutropenie, Hautausschlag, Husten, Erbrechen, Arthralgie, periphere motorische Neuropathie, infusionsbedingte Reaktionen, Juckreiz, Verstopfung, Dyspnoe, Gewichtsverlust, Myalgie und Bauchschmerzen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 12% der Patienten auf. Die Häufigkeit von einmaligen, schwerwiegenden Nebenwirkungen lag bei $\leq 1\%$.

Unerwünschte Ereignisse führten bei 24% der Patienten, die ADCETRIS erhielten, zum Abbruch der Behandlung.

Die Sicherheitsdaten bei Patienten, die erneut mit ADCETRIS (SGN35-006, siehe Abschnitt 5.1) behandelt wurden, entsprachen denen, die in den kombinierten Phase-2-Zulassungsstudien beobachtet wurden, mit Ausnahme der peripheren motorischen Neuropathie, die eine höhere Inzidenz aufwies (28% gegenüber 9% in den Phase-2-Zulassungsstudien) und hauptsächlich Grad 2 war. Patienten hatten auch eine höhere Inzidenz von Arthralgie, Anämie Grad 3 und Rückenschmerzen im Vergleich zu den in den kombinierten Phase-2-Zulassungsstudien beobachteten Patienten.

Die Sicherheitsdaten bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem HL ohne vorausgegangene Stammzelltransplantation und mit einer Behandlung in der empfohlenen Dosierung von 1,8 mg/kg alle drei Wochen in einer einarmigen Phase-4-Studie (n = 60), 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.

Kombinationstherapie

Informationen zur Sicherheit von Chemotherapeutika, die in Kombination mit ADCETRIS (Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin) zur Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem HL verabreicht werden, befinden sich in der jeweiligen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation).

In der Studie zu ADCETRIS als Kombinationstherapie mit AVD bei 662 Patienten mit fortgeschrittenem, bislang unbehandeltem HL (C25003) waren die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$): Neutropenie, Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen, Erschöpfung, periphere sensorische Neuropathie, Diarrhoe, Pyrexie, Haarausfall, periphere motorische Neuropathie, Gewichtsverlust, Bauchschmerzen, Anämie, Stomatitis, febrile Neutropenie, Knochenschmerzen, Schlaflosigkeit, verminderter Appetit, Husten, Kopfschmerzen, Arthralgie, Rückenschmerzen, Dyspnoe, Myalgie, Infektionen der oberen Atemwege, erhöhte Alanin-Aminotransferasewerte.

Bei Patienten, die eine ADCETRIS-Kombinationstherapie erhielten, traten bei 36% der Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Die schwerwiegenden Nebenwirkungen, die bei $\geq 3\%$ der Patienten auftraten, waren febrile Neutropenie (17%), Pyrexie (6%) und Neutropenie (3%).

Unerwünschte Ereignisse führten bei 13% der Patienten zum Abbruch der Behandlung. Zu den unerwünschten Ereignissen, die bei $\geq 2\%$ der Patienten zum Abbruch der Behandlung führten, gehörten periphere sensorische Neuropathie, periphere Neuropathie und periphere motorische Neuropathie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von ADCETRIS sind gemäß MedDRA-System nach Organklassen und dem bevorzugten Terminus aufgelistet (siehe Tabelle 3-21). 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). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 3-21: Nebenwirkungen von ADCETRIS

Organklasse	Nebenwirkungen (Monotherapie)	Nebenwirkungen (Kombinationstherapie)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Sehr häufig	Infektion ^a , Infektion der oberen Atemwege	Infektion ^a , Infektion der oberen Atemwege
Häufig	Herpes zoster, Pneumonie, Herpes simplex, orale Candidiasis	Pneumonie, orale Candidiasis, Sepsis/septischer Schock, Herpes simplex
Gelegentlich	Pneumonie durch Pneumocystis jiroveci, Staphylokokken-Bakteriämie, Cytomegalovirusinfektion oder Reaktivierung dieser Infektion, Sepsis/septischer Schock	Herpes zoster, Pneumonie durch Pneumocystis jiroveci
Häufigkeit nicht bekannt	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Sehr häufig	Neutropenie	Neutropenie ^a , Anaemie, febrile Neutropenie
Häufig	Anämie, Thrombozytopenie	Thrombozytopenie
Gelegentlich	Febrile Neutropenie	
Erkrankungen des Immunsystems		
Gelegentlich	Anaphylaktische Reaktionen	Anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Sehr häufig		Appetitlosigkeit
Häufig	Hyperglykämie	Hyperglykämie
Gelegentlich	Tumorlyse-Syndrom	Tumorlyse-Syndrom
Erkrankungen des Nervensystems		
Sehr häufig	Periphere sensorische Neuropathie, periphere motorische Neuropathie	Periphere sensorische Neuropathie, periphere motorische Neuropathie ^a , Schwindel
Häufig	Schwindel	
Gelegentlich	Demyelinisierende Polyneuropathie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		
Sehr häufig	Husten, Dyspnoe	Husten, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig	Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Verstopfung, Bauchschmerzen	Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Stomatitis
Gelegentlich	Akute Pankreatitis	Akute Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen		
Sehr häufig		Erhöhte Alanin-Aminotransferasewerte (ALT)
Häufig	Erhöhte Alanin-Aminotransferase/Aspartat-Aminotransferase (ALT/AST)	Erhöhte Alanin-Aminotransferase/Aspartat-Aminotransferasewerte (ALT/AST)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Sehr häufig	Hautausschlag ^a , Juckreiz	Haarausfall, Hautausschlag ^a
Häufig	Haarausfall	Pruritus
Gelegentlich	Stevens-Johnson-Syndrom/Toxisch epidermale Nekrolyse	Stevens-Johnson-Syndrom ^b
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Sehr häufig	Arthralgie, Myalgie	Knochenschmerzen, Arthralgie, Rückenschmerzen, Myalgie
Häufig	Rückenschmerzen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Sehr häufig	Müdigkeit, Fieber, infusionsbedingte Reaktionen ^a	Müdigkeit, Fieber
Häufig	Schüttelfrost	infusionsbedingte Reaktionen ^a , Schüttelfrost
Untersuchungen		
Sehr häufig	Gewichtsverlust	Gewichtsverlust
Psychiatrische Erkrankungen		
Sehr häufig		Schlaflosigkeit

^a. Entspricht der Zusammenfassung der bevorzugten Begriffe.

^b. Toxisch epidermale Nekrolyse wurde im Bereich der Kombinationstherapie nicht berichtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Neutropenie und febrile Neutropenie

Monotherapie

Neutropenie führte in klinischen Studien bei 14% der Patienten zu Dosisverzögerungen. Neutropenie vom Grad 3 wurde bei 13% und Neutropenie vom Grad 4 bei 5% der Patienten berichtet. Bei keinem Patienten musste wegen Neutropenie die Dosis verringert oder die Behandlung abgebrochen werden.

Unter dieser Behandlung kann sich eine schwere und länger anhaltende (≥ 1 Woche) Neutropenie entwickeln, wodurch sich das Risiko der Patienten für schwerwiegende Infektionen erhöhen kann. Febrile Neutropenie wurde bei weniger als 1% der Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten in den Phase-2-Zulassungsstudien (SG035-0003 and SG035-0004) 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.

Kombinationstherapie

In der klinischen Studie mit ADCETRIS als Kombinationstherapie führte Neutropenie bei 24% der Patienten zum Aussetzen der Behandlung. Neutropenie 3. Grades wurde bei 18% und Neutropenie 4. Grades bei 47% der Patienten gemeldet. Zwei Prozent der Patienten benötigten eine Dosisverringernug und < 1% setzten eines oder mehrere der Studienarzneimittel aufgrund von Neutropenie ab.

Eine febrile Neutropenie wurde bei 21% der Patienten gemeldet, die vorab keine Prophylaxe mit G-CSF erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.2). Die Häufigkeit febriler Neutropenie betrug bei den Patienten, die vorab eine Prophylaxe mit G-CSF erhalten hatten, 11%.

Schwere Infektionen und opportunistische Infektionen

Monotherapie

Schwere Infektionen und opportunistische Infektionen traten in klinischen Studien bei 10% der Patienten auf, Sepsis und septischer Schock traten bei < 1% der Patienten auf. Die am häufigsten berichteten opportunistischen Infektionen waren Herpes zoster und Herpes simplex.

Kombinationstherapie

In der klinischen Studie zu ADCETRIS als Kombinationstherapie traten bei 15% der Patienten schwerwiegende Infektionen einschließlich opportunistischer Infektionen auf; Sepsis, neutropenische Sepsis, septischer Schock oder Bakteriämie traten bei 4% der Patienten auf. Die am häufigsten gemeldeten opportunistischen Infektionen waren Herpesvirusinfektionen.

Periphere Neuropathie

Monotherapie

In klinischen Studien trat bei 59% der Patienten eine behandlungsbedingte Neuropathie auf, eine periphere motorische Neuropathie trat bei 14% der Patienten auf. Die periphere Neuropathie führte bei 15% zu einem Abbruch der Behandlung, bei 15% zu einer Dosisverringernug und bei 17% zu Dosisverzögerungen. Bei Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie auftrat, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten der peripheren Neuropathie 12 Wochen. Die mediane Dauer der Behandlung von Patienten, die die Behandlung aufgrund einer peripheren Neuropathie abbrachen, betrug 12 Zyklen.

Bei denjenigen Patienten, bei denen in den Phase-2-Zulassungsstudien (SG035-0003 und SG035-0004) und in den randomisierten Phase-3-Monotherapiestudien (SGN35-005 und C25001) eine periphere Neuropathie auftrat, reichte die mediane Nachverfolgungszeit ab dem Ende der Behandlung bis zur letzten Untersuchung von 48,9 bis zu 98 Wochen. Zum Zeitpunkt

der letzten Untersuchung waren bei den meisten Patienten (82–85%), bei denen eine periphere Neuropathie aufgetreten war, die Symptome der peripheren Neuropathie abgeklungen bzw. hatten sich gebessert. Insgesamt betrug die mediane Dauer bis zum Abklingen bzw. bis zur Verbesserung der peripheren Neuropathiesymptome 16 bis 23,4 Wochen.

Bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL oder sALCL, die erneut mit ADCETRIS (SGN35-006) behandelt wurden, zeigte sich bei einem Großteil der Patienten (80%) zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung ebenfalls eine Verbesserung bzw. ein völliges Abklingen der Symptome der peripheren Neuropathie.

Kombinationstherapie

In der klinischen Studie zu ADCETRIS als Kombinationstherapie trat bei 67% der Patienten eine behandlungsbedingte Neuropathie auf; eine periphere motorische Neuropathie trat bei 11% der Patienten auf. Die periphere Neuropathie führte bei 7% zu einem Abbruch der Behandlung, bei 21% zu einer Dosisverringerng und bei 1% der Patienten zu einem Aussetzen der Behandlung. Bei den Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie auftrat, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten der peripheren Neuropathie 8 Wochen. Patienten, die die Behandlung aufgrund einer peripheren Neuropathie abbrachen, erhielten im Median 8 Dosen ADCETRIS+AVD (A+AVD) bevor die Behandlung mit einem oder mehreren Wirkstoffen abgebrochen wurde.

Bei denjenigen Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie auftrat, lag die mediane Nachverfolgungszeit vom Ende der Behandlung bis zur letzten Untersuchung bei ca. 91 Wochen. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung waren bei den meisten Patienten (76%), bei denen eine periphere Neuropathie aufgetreten war, die Symptome der peripheren Neuropathie abgeklungen bzw. hatten sich gebessert. Insgesamt betrug die mediane Dauer bis zum Abklingen bzw. bis zur Verbesserung der peripheren Neuropathiesymptome 10 Wochen (Bereich von 0 Wochen bis 139 Wochen).

Infusionsbedingte Reaktionen

Monotherapie

IRR wie Kopfschmerzen, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Erbrechen, Schüttelfrost, Übelkeit, Atemnot, Juckreiz und Husten wurden von 13% der Patienten berichtet. 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.

Kombinationstherapie

IRRs, wie Kopfschmerzen, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Erbrechen, Schüttelfrost, Übelkeit, Dyspnoe, Pruritus, Husten, Schmerzen an der Infusionsstelle und Pyrexie wurden bei 9% der Patienten berichtet. Anaphylaktische Reaktionen wurden berichtet (siehe Abschnitt

4.4). Symptome einer anaphylaktischen Reaktion können unter anderem Urtikaria, Angioödem, Hypotonie und Bronchospasmus sein.

Immunogenität

In klinischen Studien wurden die Patienten in regelmäßigen Abständen mit einem empfindlichen elektrochemisch lumineszierenden Immunoassay auf Antikörper gegen Brentuximab Vedotin untersucht. Bei Patienten mit Antikörpern gegen Brentuximab Vedotin wurde eine höhere Inzidenz von infusionsbedingten Reaktionen beobachtet als bei Patienten, die als temporär positiv oder negativ getestet wurden.

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 (ADA = Anti-Drug Antibodies = Antikörper gegen den Wirkstoff) waren im Vergleich zu Patienten, die temporär ADA-positiv bzw. niemals ADA-positiv waren. Bei den pädiatrischen Patienten, die als ADA-positiv bestätigt wurden, gab es einen Trend zu einer erhöhten Brentuximab-Vedotin-Clearance. Es wurden keine Patienten im Alter unter 12 Jahren (0 von 11) und 2 Patienten im Alter ab 12 Jahren (2 von 23) anhaltend ADA-positiv.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit wurde in einer Phase 1/2-Studie an pädiatrischen Patienten im Alter von 7 - 17 Jahren (n = 36) mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) HL und sALCL untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Im Rahmen dieser Studie an 36 Patienten wurden keine neuen Sicherheitsbedenken gemeldet.

Ältere Patienten

Monotherapie

Das Sicherheitsprofil bei älteren Patienten entsprach dem von erwachsenen Patienten.

Kombinationstherapie

Bei älteren Patienten (≥ 60 Jahre; n = 83 [13 %]), war die Inzidenz unerwünschter Ereignisse in allen Behandlungsarmen ähnlich. Bei älteren Patienten wurden mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Dosisveränderungen (einschließlich Aussetzen der Verabreichung, Dosisreduktionen und Behandlungsabbrüche) im Vergleich zur Gesamtpopulation der Studie berichtet. Das fortgeschrittene Alter stellte bei den Patienten in beiden Armen einen Risikofaktor für febrile Neutropenie dar. Bei älteren Patienten, die eine G-CSF-Primärprophylaxe erhalten hatten, lag die Inzidenz von Neutropenie und febriler Neutropenie unter derjenigen, die keine G-CSF-Primärprophylaxe erhalten hatten.

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 über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Es gibt kein bekanntes Antidot bei einer Überdosierung mit ADCETRIS. 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).

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 der Fachinformation und der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Annex I und II zu Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) (1, 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 107c 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.

Nicht zutreffend

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.

3.4.4 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.

Tabelle 3-22: Zusammenfassung des Risikomanagementplans (RMP Vers. 15.0 nach Tabelle Summary Table of Risk Minimization Measures)

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Periphere Neuropathie (sensorisch und motorisch)	FI, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung; FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen 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.	Keine

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	In klinischen Studien hatten sich bei einer Mehrzahl der Patienten die Symptome der peripheren Neuropathie gebessert oder waren verschwunden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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 der Fachinformation).	
Myelosuppression (einschließlich Neutropenie, Fieberhafte Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie)	FI, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung; FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen Vor der Verabreichung jeder Dosis von Brentuximab-Vedotin sollte ein vollständiges Blutbild gemacht werden und für eine genaue Überwachung von Patienten, die Neutropenie entwickeln, gesorgt werden. Wenn Patienten eine febrile Neutropenie entwickeln, sollten sie nach den besten medizinischen Methoden behandelt werden. Bei Patienten die Neutropenien entwickeln, sollten Dosisverzögerungen berücksichtigt werden und die Unterstützung mit einem Wachstumsfaktor (G-CSF oder GM-CSF) in späteren Zyklen bei Patienten, die Neutropenie Grad 3 oder Grad 4 in der Monotherapie mit Brentuximab-Vedotin entwickeln. In der Kombinationstherapie zur Erstlinienbehandlung von HL wird die primäre Prophylaxe mit G-CSF für alle Patienten empfohlen, die mit der ersten Dosis beginnen.	Keine
Infektion, einschließlich Bakteriämie / Sepsis / septischer Schock und opportunistische Infektionen)	FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen 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. In klinischen Studien traten schwerwiegende Infektionen bei 10 % der Patienten auf, Sepsis oder septischer Schock traten in < 1 % der Patienten auf.	Keine
Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)	FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen Die Fachinformation enthält Informationen über die Möglichkeit von Patienten, die sofortige und verzögerte Infusionsreaktionen (IRRs) einschließlich anaphylaktischer Reaktionen entwickeln	Keine

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>und eine Empfehlung, dass die Verabreichung von Brentuximab Vedotin entweder unterbrochen oder sofort und dauerhaft abgebrochen wird und angemessene medizinische Therapie erfolgt, wenn eine IRR oder anaphylaktische Reaktionen auftreten.</p> <p>Der SmPC empfiehlt auch, die Infusion nach der Symptombhebung mit einer langsameren Rate wieder aufzunehmen und Patienten, die eine frühere IRR mit Prämedikamenten wie Paracetamol, einem Antihistaminikum und einem Kortikosteroid erlebt haben, vorzubereiten.</p>	
Hyperglykämie	<p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Für jeden Patienten, der an Hyperglykämie leidet, wird empfohlen, den Serumzucker genau überwachen zu lassen und eine antidiabetische Behandlung durchzuführen.</p>	Keine
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 Spätreaktionen (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. Die Symptome einer anaphylaktischen Reaktion können unter anderem Urtikaria, Angioödem, Hypotonie und Bronchospasmus umfassen, müssen sich aber nicht darauf beschränken.</p>	Keine
Wichtige mögliche Risiken		
Schwere 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>Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollten hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen engmaschig überwacht werden (siehe FI Abschnitt 5.2).</p> <p>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

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	Im Zusammenhang mit Brentuximab Vedotin wurde von einer Hepatotoxizität in Form von erhöhten Alanin-Aminotransferase-(ALT) und Aspartat-Aminotransferase- (AST)-Werten berichtet.	
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>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. Die Brentuximab-Vedotin-Therapie sollte während der Untersuchung und bis zur symptomatischen Besserung abgebrochen werden.</p>	Keine Angabe
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
Fehlende Informationen		
Langzeitsicherheit	<p>FI, Abschnitt 5.1., 4.2 Dosierung und Art der Anwendung</p> <p>Die empfohlene Dosis in Kombination mit einer Chemotherapie (Doxorubicin [A], Vinblastin [V] und Dacarbazin [D] [AVD]) beträgt 1,2 mg/kg als intravenöse Infusion über 30 Minuten am 1. und 15. Tag jedes 28-Tage-Zyklus über 6 Zyklen (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1).</p> <p>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.</p> <p>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 FI Abschnitt 5.1).</p>	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:</p>		

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
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 Referenz: ADCETRIS® EU Risk Management Plan und Fachinformation (2, 3)		

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, der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und dem EU-RMP (1-3).

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: Februar 2019. 2019.
2. European Medicines Agency. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; ADCETRIS 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand Februar 2019. 2019b, p. 1-63.
3. European Medicines Agency. EU RISK MANAGEMENT PLAN (RMP) for ADCETRIS (Brentuximab vedotin), RMP Version number: 15.0, Date: 04-October-2018. 2018. p. 1-282.