

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®)*

Takeda GmbH

## **Modul 3 D**

*Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+  
kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens  
einer vorangegangenen systemischen Behandlung*

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

Stand: 10.01.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	41
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	52
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	60
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	61
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	61
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	62
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	67
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	67
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	69
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	72
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	73
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	81
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	83
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	85
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	86
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	87
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	87
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	103
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	103
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	104
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	114
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	115
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	115

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Klassifikation der kutanen T-Zell-Lymphome gemäß WHO/S2k-Leitlinie.....	16
Tabelle 3-2: TNMB-Stadieneinteilung für Mycosis fungoides und Sézary Syndrom gemäß ISCL/EORTC-Konsensus und S2k-Leitlinie .....	21
Tabelle 3-3: Histologische Stadieneinteilung von Lymphknoten bei Mycosis fungoides und Sézary Syndrom .....	23
Tabelle 3-4: Klinische Stadieneinteilung für Mycosis fungoides gemäß ISCL/EORTC-Konsensus und S2k-Leitlinie .....	24
Tabelle 3-5: Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben und Krankheits-Progressionsrisiko von 1.502 Patienten mit Mycosis fungoides und Sézary Syndrom nach klinischem Stadium .....	26
Tabelle 3-6: Therapieempfehlungen für frühe MF-Stadien gemäß S2k-Leitlinie .....	29
Tabelle 3-7: Empfehlungen der EORTC für die Behandlung von Patienten mit früher Mycosis fungoides (Stadien IA, IB und IIA) .....	30
Tabelle 3-8: Systemische Therapieempfehlungen für die Zweitlinientherapie der fortgeschrittenen MF und MF-Sonderformen der deutschen S2k.....	31
Tabelle 3-9: ISCL/EORTC-Klassifikation kutaner Lymphome, die nicht Mycosis fungoides oder Sézary-Syndrom sind .....	34
Tabelle 3-10: Empfehlungen der S2k-Leitlinie Kutane Lymphome für die Behandlung des pcALCL und LyP .....	37
Tabelle 3-11: Empfehlungen der S2k-Leitlinie „Kutane Lymphome“ für die Behandlung des Sézary Syndroms .....	39
Tabelle 3-12: Epidemiologie kutaner T-Zell-Lymphome in Deutschland und im internationalen Vergleich .....	53
Tabelle 3-13: Gewichtetes MF-Progressionsrisiko von frühen und fortgeschrittenen Stadien nach 5 Jahren .....	56
Tabelle 3-14: Schätzung der jährlichen Fallzahlen in Deutschland für die Indikation CD30+ CTCL mit mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung.....	58
Tabelle 3-15: Inzidenz der ICD-10-GM-Codes C84 und C86 im Zeitraum von 2011 bis 2013 .....	59
Tabelle 3-16: Geschätzte jährliche Inzidenzzahlen für CD30+ CTCL mit mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung in Deutschland 2018-2022.....	59
Tabelle 3-17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	60
Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	61
Tabelle 3-19: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	68

Tabelle 3-20: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	69
Tabelle 3-21: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	70
Tabelle 3-22: Berechnung des maximalen und durchschnittlichen Jahresverbrauchs .....	72
Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	73
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	75
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	78
Tabelle 3-26: 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).....	80
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	82
Tabelle 3-28: Dosierungsempfehlungen bei Neutropenie.....	90
Tabelle 3-29: Dosierungsempfehlungen für den Fall, dass sich eine periphere sensorische oder motorische Neuropathie entwickelt oder verschlechtert .....	91
Tabelle 3-30: Nebenwirkungen von ADCETRIS .....	99
Tabelle 3-31: Zusammenfassung des Risikomanagementplans (RMP Vers. 10,1 nach Tabelle Summary Table of Risk Minimization Measures) .....	104

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Überblick über die Non Hodgkin-Lymphome .....	15
Abbildung 2: <b>A:</b> Mycosis fungoides-Patienten mit Makulae, <b>B, C:</b> Plaques und <b>D, E:</b> Tumoren .....	19
Abbildung 3: <b>A, B:</b> Sonderformen der MF: Follikulotrope Mycosis fungoides mit Plaques und Tumoren im Gesichts- und Kopfbereich sowie assoziierter Alopezie; <b>C:</b> Pagetoide Retikulose mit solitärem Plaque am linken Knie; <b>D:</b> elastolytisches T-Zell-Lymphom .....	20
Abbildung 4: Erscheinungsformen der Mycosis fungoides .....	22
Abbildung 5: Überleben (A) und Progressionsrisiko (B) nach Erkrankungsstadium .....	25
Abbildung 6: Krankheitsspezifisches Überleben von 1502 Patienten mit Mycosis fungoides und Sézary Syndrom nach klinischem Stadium (A) und nach T-Klassifikation des Hautbefundes (B) .....	27
Abbildung 7: <b>A:</b> solitärer ulzerierter Tumor bei einem pcALCL-Patienten; <b>B:</b> fortgeschrittenes primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom im Stadium T3b (drei oder mehr Körperregionen beteiligt); <b>C:</b> gruppierte Papeln im Kniebereich bei lymphomatoider Papulose mit Vernarbungen und Hyperpigmentierung .....	33
Abbildung 8: T-Kategorien bei Patienten mit primär kutanem anaplastischem großzelligem Lymphom (pcALCL): <b>A:</b> T1a; <b>B:</b> T1b; <b>C:</b> T2a; <b>D:</b> T2b; <b>E, F:</b> T3b und zusätzliche Läsionen am Rumpf) .....	35
Abbildung 9: <b>A:</b> Generalisiertes Erythem bei Sézary Syndrom; <b>B, C:</b> Verkrustungen an Händen und Füßen mit Fissuren; sowie <b>D:</b> Haarverlust und Augenveränderungen wie Ektropion .....	38
Abbildung 10: Patient mit MF-Stadium IIb und partieller Remission nach Behandlung mit Brentuximab Vedotin und einer Ansprechdauer von 9,53 Monaten .....	44
Abbildung 11: 87-jährige Frau mit Sézary Syndrom im Stadium IVA <sub>1</sub> mit vollständiger Remission durch Brentuximab Vedotin .....	46
Abbildung 12: Mycosis fungoides-Patient in der ALCANZA-Studie mit partieller Remission unter Brentuximab Vedotin: <b>A, B:</b> vor der Gabe von Brentuximab Vedotin; <b>C, D:</b> nach drei Zyklen; <b>E, F:</b> nach 8 Zyklen; und <b>G, H:</b> nach 15 Zyklen Brentuximab Vedotin .....	48
Abbildung 13: Verbesserung des Hautbefundes einer MF-Patientin (A, B) und eine Detailansicht der Veränderung unter Brentuximab Vedotin (C, D) .....	49
Abbildung 14: Herleitung der Anzahl an Patienten im AWG D mit Mycosis fungoides .....	54

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADC	Antibody Drug Conjugate
alloSCT	Allogene Stammzelltransplantation
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BCNU	Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea (Carmustin)
BEX	Bexaroten
CD	Cluster of Differentiation (Unterscheidungsgruppen)
CD30	Cluster of Differentiation 30 (Unterscheidungsgruppe 30)
CHOP	Cyclophosphamid/ Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin)/ Vincristin/ Predniso(lo)n
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CTCL	Kutanes T-Zell-Lymphom
DDD	Defined Daily Dose
DL	Dermatopathische Lymphadenopathie
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
ECP	Extrakorporale Fotochemotherapie
EG	Europäische Gemeinschaft
ELD	Ausgedehnte Extremitäten-Beteiligung (extended limb disease)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FACT-G	Allgemeiner Fragebogen zur funktionellen Beurteilung der Krebstherapie (Functional Assessment of Cancer Therapy General Questionnaire)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GM	German Modification
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HL	Hodgkin Lymphom
ICD-10	Internationale Klassifikation von Krankheiten (International Classification of Diseases)
IFN	Interferon
IFN- $\alpha$	Interferon alfa-2a
HTLV	Humanes T-lymphotropes Virus
ISCL	Internationale Gesellschaft für kutane Lymphome
IU	International Unit
LCT	Großzell-Transformation (large cell transformation)
LN	Lymphknoten
LyP	Lymphomatoide Papulose
MF	Mycosis fungoides
MTX	Methotrexat
NCI/VA	National Cancer Institute/Veterans Affairs
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NK-Zellen	Natural Killer-Zellen
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
ORR4	Objektives Ansprechen plus viermonatige Mindestansprechdauer
pcALCL	Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom
PUVA	Psoralen plus UVA
PZN	Pharmazentralnummer
RAR	Retinsäure-Rezeptor
RMP	Risk-Management-Plan
RT	Radiotherapie
RXR	Retinoid-X-Rezeptor
SDT	Skin directed therapy
SGB	Sozialgesetzbuch
SPTCL	Subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom
SS	Sézary Syndrom
TNMB	T (Haut) N (Lymphknoten) M (innere Organe) B (Blut)
TTNT	Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (time to next antineoplastic treatment)

TSEB	Ganzhautbestrahlung mit Elektronen (total skin electron beam therapy)
UVA	Ultraviolettstrahlung im Wellenlängenbereich von 315 bis 380 nm
UVB	Ultraviolettstrahlung im Wellenlängenbereich von 280 bis 315 nm
USCLC	United States Cutaneous Lymphoma Consortium
WHO	Weltgesundheitsorganisation



### 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 D: „ADCETRIS wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung (siehe Abschnitt 5.1) (1).

Basierend auf der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden hat Brentuximab Vedotin am 15. Januar 2009 durch die Europäische Zulassungsbehörde für Arzneimittel (European Medicines Agency, EMA) den Status eines Arzneimittels für die Behandlung seltener Leiden (Orphan Drug) erhalten (EU/3/08/596) (2, 3). Am 07. Dezember 2017 bestätigte der Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) der Europäischen Arzneimittelagentur den Orphan Drug Status von Brentuximab Vedotin erneut für die Indikation „Behandlung kutaner T-Zell-Lymphome“ (4).

Entsprechend § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt mit der Zulassung der medizinische Zusatznutzen als belegt, sofern der Umsatz des Arzneimittels zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (Apothekenverkaufspreis einschließlich Umsatzsteuer) den Betrag von 50 Millionen Euro in zwölf Kalendermonaten nicht übersteigt (5).

Im vorliegenden Dossier für Brentuximab Vedotin wird das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden ALCANZA-Studie bestimmt (1, 6). In der pivotalen, randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten Studie ALCANZA (C25001) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximab Vedotin bei erwachsenen Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom gegenüber einer aktiven Kontrolltherapie (Bexaroten oder Methotrexat nach Maßgabe des Prüfarztes) untersucht (6).

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin in der Indikation „ADCETRIS wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung (siehe Abschnitt 5.1).“ wird daher gegenüber Bexaroten oder Methotrexat dargestellt.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fand am 10.11.2016 statt (Beratungsanforderung 2016-B-132) (7).

Für den Fall, dass Brentuximab Vedotin den Status als Arzneimittel für ein seltenes Leiden verliert oder die 50 Mio. € Umsatzgrenze überschreitet, hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für das geplante und im Beratungsdokument eingereichte Anwendungsgebiet: „ADCETRIS<sup>®</sup> ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit CD30-exprimierendem kutanen T-Zell-Lymphom (CTCL), die eine systemische Therapie benötigen“ folgendes bestimmt:

„Eine tumorspezifische Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der Zulassung der Arzneimittel“ (7).

Die in der Zulassungsstudie verwendeten Komparatoren, Bexaroten oder Methotrexat nach Maßgabe des Prüfarztes, die im vorliegenden Dossier zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens verwendet werden, entsprechen der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet. Bexaroten (Targretin<sup>®</sup>) ist zur Behandlung von CTCL zugelassen: „Targretin dient zur Behandlung von Hautmanifestationen bei erwachsenen Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) im fortgeschrittenen Stadium, die auf mindestens eine systemische Behandlung nicht angesprochen haben“ (8). Methotrexat ist als Substanz bei Erwachsenen grundsätzlich zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL), zu denen auch die kutanen T-Zell-Lymphome gezählt werden, zugelassen. In der Fachinformation von Methotrexat „Lederle“ Lösung 25 mg/- 50 mg heißt es: „Methotrexat in niedriger (Einzeldosis < 100 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche [KOF]) und mittelhoher Dosierung (Einzeldosis 100-1.000 mg/m<sup>2</sup> KOF) ist angezeigt u.a. zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln“ (9).

Die Gabe von Bexaroten oder Methotrexat nach Maßgabe des Prüfarztes im Rahmen der ALCANZA-Studie stellt somit eine adäquate Umsetzung der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

*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 zu kutanen T-Zell-Lymphomen (10, 11), den aktuellen Fachinformationen für Brentuximab Vedotin, Bexaroten und Methotrexat sowie dem Protokoll zum Beratungsgespräch vom 10.11.2016 zu Brentuximab Vedotin zur Behandlung des CD30-exprimierenden kutanen T-Zell-Lymphoms (CTCL).

### 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: Dezember 2017. 2017.
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. Public summary of opinion on orphan designation; Monoclonal antibody against human CD30 covalently linked to the cytotoxin monomethylauristatin E for the for the treatment of anaplastic large cell lymphoma (Committee for Orphan Medicinal Products; EMA/COMP/547302/2008 Rev.3; updated 24 April 2015). 2015.[1-5 pp.]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500006354.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006354.pdf) (Zugriff am 08.01.2018).
4. European Medicines Agency. Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of Marketing Authorisation of a designated orphan medicinal product. 2017.
5. 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](http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html) (Zugriff am 14.11.2017).
6. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. Lancet. 2017;390(10094):555-66.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2016-B-132; Brentuximab Vedotin zur Behandlung des CD30-exprimierenden kutanen T-Zell-Lymphoms (CTCL). 2017.

8. Eisai Ltd. Fachinformation Targretin® 75 mg Weichkapseln, Stand Mai 2015; 2015. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
9. Pfizer GmbH. Fachinformation Methotrexat "Lederle" Lösung 25 mg/- 50 mg; Stand Juni 2016; 2016. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
10. Dippel E, Assaf C, Becker JC, von Bergwelt-Baildon M, Beyer M, Cozzio A, et al. S2k - Leitlinie - Kutane Lymphome (ICD10 C82 - C86) Update 2016 2017 [cited 2018 January 02]. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-027.html> (letzter Zugriff: 2.01.2018).
11. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome - Update 2017. Eur J Cancer. 2017;77:57-74.

### **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 kutane T-Zell Lymphom (CTCL) ist eine kleine Gruppe von Non-Hodgkin Lymphomen (siehe Abbildung 1) (1).

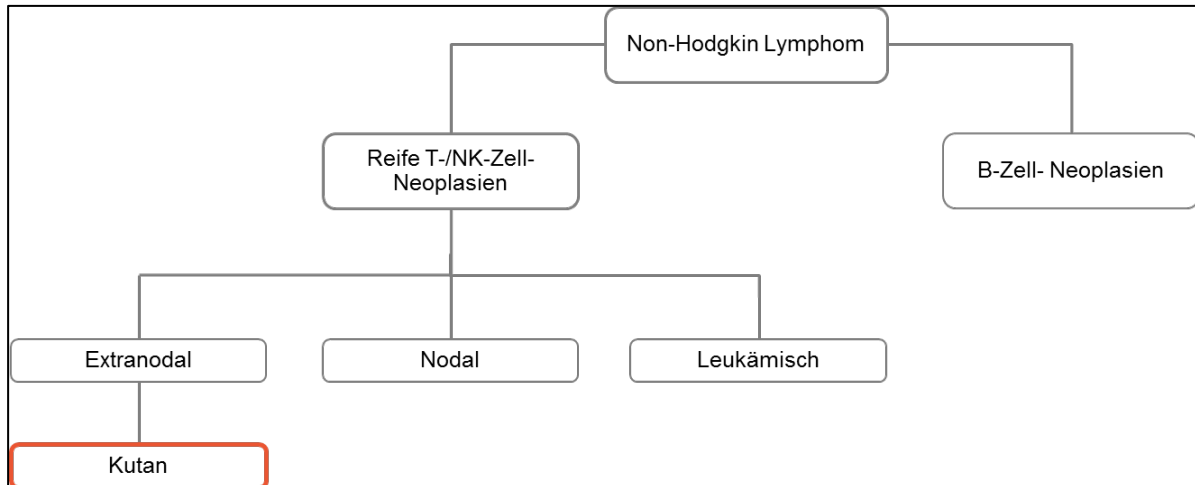


Abbildung 1: Überblick über die Non Hodgkin-Lymphome

Referenz: modifiziert nach Willemze et al. 2005, Zinzani et al. 2016 (2, 3)

Es handelt sich um eine sehr seltene Erkrankung, die häufig ältere Patienten betrifft. In Deutschland werden, so die Erhebungen des Zentrums für Krebsregisterdaten für die Jahre 2011-2013, jährlich 610 kutane T-Zell-Lymphome neu diagnostiziert. Davon entfallen 230 auf Frauen und 380 auf Männer. Männer erkranken 1,65-mal häufiger als Frauen. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 67 Jahren (1) Die absolute Zahl von 610 Neuerkrankungen pro Jahr entspricht bezogen auf eine deutsche Einwohnerzahl von 80,2 Millionen einer jährlichen Inzidenz von 0,76 pro 100.000 (Männer: 0,97 pro 100.000; Frauen 0,56 pro 100.000) (4). Ausführliche Daten zur Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung finden sich in Abschnitt 3.2.3.

Die Diagnosestellung ist aufgrund des variablen Auftretens und der Ähnlichkeit zu anderen Hauterkrankungen langwierig und kann mehrere Jahre dauern. Auch wenn es sich beim CTCL um eine maligne Krebserkrankung handelt, ist die Lebenserwartung der Patienten in frühen Erkrankungsstadien oft wenig bis gar nicht beeinflusst (5).

Valide erhobene Daten zu spezifischen Unterformen des CTCL liegen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung kaum vor. In diesem Abschnitt wird daher die best-verfügbare Evidenz zusammengetragen, um ein möglichst umfassendes Bild geben zu können.

### Klassifikation

Lymphome sind eine große, sehr heterogene Gruppe von Neoplasien, deren gemeinsames Charakteristikum die unkontrollierte Vermehrung von Zellen des lymphatischen Systems ist (6). Primär werden Lymphome in Hodgkin Lymphome (HL) und Non-Hodgkin Lymphome (NHL) unterteilt. Bei den NHL kann es sich je nach Ausgangszelle um T-/NK-Zell- oder B-Zell-Lymphome handeln (6). Die aktuelle WHO-Klassifikation definiert 45 verschiedene B-Zell-Lymphome, 28 T-Zell-Lymphome sowie weitere 15 NHL, die nicht in eine dieser beiden Gruppen eingeordnet wurden. Unter den neu diagnostizierten NHL überwiegen die B-Zell-Lymphome (etwa 80-85 %); T-Zell-Lymphome (etwa 15-20 %) sind eher eine Minderheit (6).

Die T-Zell Lymphome werden weiter spezifiziert, unter anderem in kutane T-Zell Lymphome, die mit nur 2 % der NHL insgesamt sehr seltene Krebserkrankungen sind.

Das gemeinsame Charakteristikum kutaner Lymphome ist die initiale Lokalisation maligner Lymphozyten in der Haut (7). Im Gegensatz zu den NHL insgesamt gehen kutane Lymphome meist von den T-Lymphozyten aus (ca. 70 %) (8). Unabhängig vom Ausgangszelltyp variieren Lokalisation, Symptome, klinischer Verlauf, Malignität und Prognose der Non-Hodgkin-Lymphome erheblich (6). Das Spektrum reicht von indolenten, kaum progredienten Formen bis zu aggressiven, rasch voranschreitenden Lymphomen. Die Klassifikation der kutanen T-Zell-Lymphome (CTCL) ist komplex und wurde in den letzten Jahren häufig angepasst (9). Tabelle 3-1 präsentiert die CTCL-Klassifikation gemäß WHO/EORTC im Überblick, wie sie auch von der deutschen S2k-Leitlinie „Kutane Lymphome“ übernommen wurde (3, 9).

Tabelle 3-1: Klassifikation der kutanen T-Zell-Lymphome gemäß WHO/S2k-Leitlinie

<b>Kutane T-Zell- und NK-Zell-Lymphome</b>
<p>Mycosis fungoides (MF)</p> <p>Mycosis fungoides-Varianten und Subtypen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Follikulotrope Mycosis fungoides</li> <li>• Pagetoide Retikuloze</li> <li>• Elastolytisches T-Zell-Lymphom (Granulomatous slack skin)</li> </ul> <p>Sézary Syndrom (SS)</p> <p>Adulte T-Zell-Leukämie/Lymphome (HTLV+)</p> <p>Primär kutane CD30+ lymphoproliferative Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom (pcALCL)</li> <li>• Lymphomatoide Papulose (LyP)</li> </ul> <p>Subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom (SPTCL)</p> <p>Extranodales NK/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ</p> <p>Primär kutanes peripheres T-Zell-Lymphom, nicht weiter spezifiziert (NOS) und seltene Subtypen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primär kutanes <math>\gamma/\delta</math> T-Zell-Lymphom</li> <li>• <i>Aggressives zytotoxisches epidermotropes CD8+ T-Zell-Lymphom</i></li> <li>• <i>Primär kutanes CD4+ klein- bis mittelgroß-zellige T-Zell-Lymphoproliferation</i></li> <li>• <i>Primär kutanes akrales CD8+ T-Zell-Lymphom</i></li> </ul>
<p><i>Kursiv gedruckt: Provisorische Entitäten</i></p> <p>CD: Cluster of Differentiation; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HTLV: Humanes T-lymphotropes Virus; LyP: Lymphomatoide Papulose; MF: Mycosis fungoides; NK-Zellen: Natürliche Killer-Zellen; pcALCL: Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom; SPTCL: Subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom; SS: Sézary Syndrom; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p> <p>Referenz: modifiziert nach Willemze 2005, Dippel 2017 (3, 9)</p>



Mehr als die Hälfte der CTCL-Erkrankungen entfallen auf Mycosis fungoides und Varianten, weitere relativ häufige Formen sind die primär kutanen CD30-positiven lymphoproliferativen Erkrankungen, zu denen auch das primär kutane anaplastische großzellige Lymphom und die lymphomatoide Papulose zählen. Zudem können das Sézary Syndrom, die vierthäufigste CTCL-Erkrankung mit primärer CD4 Expression, sowie kleinere sehr seltene Subtypen (subkutanes pannikulitis-artige T-Zell-Lymphom und primär kutanes CD4+ klein bis mittelgroß-zellige T-Zell-Lymphoproliferation) ebenfalls CD30+ Zellen exprimieren (3).

### **Bedeutung von Antigenen für Klassifikation und Therapie von CTCL**

Manche kutane T-Zell-Lymphome präsentieren Antigene, die als Ansatzpunkt für eine zielgerichtete antineoplastische Behandlung genutzt werden können. Eine besondere Bedeutung kommt dabei dem Cluster of Differentiation 30 (CD30) zu, das einige der CTCL-Entitäten exprimieren (10). Brentuximab Vedotin, ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (antibody drug conjugate, ADC), bindet spezifisch an CD30-tragende Tumorzellen, setzt innerhalb dieser Zellen ein Zytostatikum frei und löst dadurch eine selektive Apoptose CD30-positiver Zellen aus (siehe Modul 2) (11).

Entsprechend der Zulassung von Brentuximab Vedotin im kutanen T-Zell Lymphom werden im Folgenden Verlauf, Therapie und Prognose der CD30+ CTCL (MF, pcALCL, LyP und SS) beschrieben. Da sich diese Entitäten klinisch und prognostisch unterscheiden und auch die internationalen Fachgesellschaften für Mycosis fungoides einerseits und für die übrigen CTCL andererseits unterschiedliche klinische Stadieneinteilungen vorgeschlagen haben, wird eine separate Darstellung gewählt (12, 13).

#### **3.2.1.1 Mycosis fungoides**

Die Mycosis fungoides (MF) ist das häufigste kutane Lymphom; mehr als die Hälfte aller Fälle entfallen auf die MF und ihre Sonderformen (Tabelle 3-12) (3, 8). Die Inzidenz der MF wird in der internationalen Literatur mit 4-6/1.000.000 angegeben, wobei mehr Männer als Frauen betroffen sind (Relation etwa 1,6-2:1) (14-17). Die Häufigkeit nimmt mit dem Alter zu, das mediane Alter bei Erstdiagnose beträgt 55-60 Jahre (18). Patienten mit Mycosis fungoides haben ein signifikant erhöhtes Risiko für ein Zweitlymphom wie z.B. Hodgkin-Lymphom, lymphomatoide Papulose sowie für nicht-hämatologische Malignome (18).

#### **Ätiologie**

Die genauen Ursachen der Mycosis fungoides sind noch nicht im Detail bekannt. Die MF beruht wahrscheinlich auf einer chronischen Antigen-Stimulation, die zu unkontrollierter klonaler Expansion von T-Helfer-Zellen führt (18, 19). In der Folge infiltrieren CD4-positive, kleine bis mittelgroße T-Helfer-Lymphozyten die Haut und akkumulieren dort. In frühen MF-Läsionen wurde eine erhöhte Zahl dendritischer Zellen und eine Steigerung der Expression der Liganden B7 und CD40 von Antigen-präsentierenden Zellen sowie ihrer kostimulierenden T-Zell-Liganden CD28 und CD40L beobachtet (18). Möglichweise nehmen Infektionen wie z.B. *Staphylococcus aureus* und assoziierte Enterotoxine ebenfalls Einfluss

auf die Ätiologie der MF. Weitere diskutierte prädisponierende Faktoren sind Immunsuppression (nach Organtransplantation, HIV) und arbeitsplatzbedingte Einflüsse (Töpferei, Glas- und Keramik-Industrie) (18).

### **Klinisches Bild**

Die MF ist ein malignes Lymphom, welches primär die Haut befällt, sich aber auch in fortgeschrittenen Stadien auf Lymphknoten, innere Organe und das Blut ausbreiten kann (12, 18). Charakteristisch sind chronisch entzündete Hautläsionen, die maligne T-Zellen enthalten (20). Die Manifestationen reichen von Frühstadien mit örtlich begrenzten Makulae/Patches (gut definierte, erythematöse [rötliche], oft juckende, leicht schuppige oder verkrustete Flecken in nicht sonnenexponierten Hautbereichen) und Plaques (verhornte plattenartige Hautinfiltrate) bis zu schweren Verlaufsformen mit Tumoren, Ulzerationen, generalisierter Erythrodermie (Hautrötung von 80 % und mehr der Körperoberfläche), Lymphadenopathie (Lymphknotenschwellungen) und systemischen Beteiligungen (z.B. Milz oder Leber), die zum Tode des Patienten führen können (12, 18, 21).

Etwa 30 % der Patienten präsentieren sich bereits bei Erkrankungsbeginn mit Hauttumoren oder Erythrodermie (Spätstadien) (18). Eine wichtige Folge der Hautveränderungen ist insbesondere in späteren Stadien der Verlust der Integrität des Hautorgans mit Ulzerationen und erhöhter Infektgefahr (22). Der Übergang von einem frühen, indolenten Stadium zu einer progressiven, fortgeschrittenen Erkrankung ist mit einer deutlichen Veränderung der Natur der Tumor-assoziierten Inflammation verbunden (20): Die malignen T-Zellen übernehmen die Kontrolle über die inflammatorische Umgebung, unterdrücken zelluläre Immunität und Tumorabwehr und fördern gleichzeitig ein chronisch entzündliches Milieu, das ihre eigene Expansion befeuert.



Abbildung 2: **A:** Mycosis fungoides-Patienten mit Makulae, **B, C:** Plaques und **D, E:** Tumoren

Referenz: Jawed 2014, Teil 1 (18)

Wegen des seltenen Auftretens und unterschiedlicher Erscheinungsbilder, die oft benigne Hautveränderungen wie z.B. Ekzeme, Dermatosen, Vitiligo oder Psoriasis imitieren, wird die Krankheit initial häufig nicht richtig erkannt, so dass von der Erstsymptomatik bis zur Diagnosestellung mehrere Jahre vergehen können.

### Histopathologie

Der MF liegt eine Proliferation reifer  $CD4^+CD45RO^+$  T-Gedächtnis-Zellen zugrunde (18). In seltenen Fällen kommt es auch zur Infiltration  $CD8$ -exprimierender Zellen (primär bei hypopigmentierter MF). Die neoplastischen Infiltrate bestehen vor allem aus kleinen bis mittelgroßen atypischen Lymphozyten mit hyperchromatischen, cerebriformen (gehirnförmigen) Zellkernen, die von klarem Zytoplasma umgeben sind. Patches und Plaques enthalten bandartige Lymphozyteninfiltrate in der papillären Dermis. Tumorkläsionen sind durch tiefere, dermale Lymphozyteninfiltrate mit verminderter oder fehlendem Epidermotropismus (Wanderung von T-Lymphozyten in die Epidermis/Oberhaut) charakterisiert (18).

### Mycosis fungoides-Varianten und Sonderformen

Bei einem kleinen Teil der MF-Patienten findet sich bioptisch eine Mischung aus großen T-Zellen mit cerebriformen Kernen, Blasten mit prominenten Nucleoli, intermediären Formen und großen anaplastischen Zellen (18). Diese sog. *Großzell-Transformation* (large cell transformation, LCT) ist häufig mit einer Expression des  $CD30$ -Moleküls sowie mit einem aggressiveren Verlauf assoziiert (10, 23). Die *follikulotrope Mycosis fungoides* ist durch follikulotrope Infiltrate, häufig mit Aussparung der Epidermis und bevorzugter Beteiligung

von Kopf und Hals charakterisiert (3, 18). Die Patienten präsentieren sich mit gruppierten folliculären Papeln, akneartigen Läsionen, verhärteten Plaques und manchmal mit Tumoren (siehe Abbildung 3).



Abbildung 3: **A, B:** Sonderformen der MF: Follikulotrope Mycosis fungoides mit Plaques und Tumoren im Gesichts- und Kopfbereich sowie assoziierter Alopezie; **C:** Pagetoide Retikuloze mit solitärem Plaque am linken Knie; **D:** elastolytisches T-Zell-Lymphom

Referenz: Jawed 2014, Teil 1 (18)

### Klassifikation

Für die Klassifikation der Mycosis fungoides werden gemäß ISCL/EORTC-Konsensus zunächst Haut, Lymphknoten, innere Organe und Blut separat bewertet (TNMB-System) und die Ergebnisse anschließend in klinische Stadien überführt (Tabelle 3-2) (9, 12). Dieses Klassifikationssystem wurde auch von der deutschen S2k-Leitlinie „Kutane Lymphome“ übernommen und wird in der deutschen Versorgung als Standard verwendet (9).

Für beide CTCL-Entitäten Mycosis fungoides und Sézary Syndrom wird dieselbe Stadieneinteilung, die in Tabelle 3-2 dargestellt wird verwendet. Sie wird daher hier ausführlich für beide Erkrankungen dargestellt und für das Sézary Syndrom später nur die Unterschiede benannt.

Tabelle 3-2: TNMB-Stadieneinteilung für Mycosis fungoides und Sézary Syndrom gemäß ISCL/EORTC-Konsensus und S2k-Leitlinie

Stadium	Definition
<b>Haut</b>	
T1	Makulae, Papeln und/oder Plaques $\leq 10$ % der Hautoberfläche a) Makulae b) Plaques $\pm$ Makulae
T2	Makulae, Papeln und/oder Plaques $\geq 10$ % der Hautoberfläche a) Makulae b) Plaques $\pm$ Makulae
T3	Ein oder mehrere Tumore ( $\geq 1$ cm)
T4	Erythrodermie $\geq 80$ % der Körperoberfläche
<b>Lymphknoten</b>	
N0	Keine Lymphknoten palpabel
N1	Palpable Lymphknoten; histologisch kein Anhalt für CTCL (NCILN <sub>0,2</sub> ) a) Klon negativ b) Klon positiv
N2	Palpable Lymphknoten; histologisch geringe Infiltrate eines T-Zell-Lymphoms (NCILN <sub>3</sub> ) a) Klon negativ b) Klon positiv
N3	Palpable Lymphknoten; histologisch ausgedehnte Infiltrate eines T-Zell-Lymphoms (NCILN <sub>4</sub> ), Klon-positiv oder negativ
Nx	Klinisch abnormale Lymphknoten, keine histologische Bestätigung
<b>Viszerale Organe</b>	
M0	Keine Beteiligung viszerale Organe
M1	Histologisch gesicherte viszerale Beteiligung mit Organspezifizierung
<b>Blut</b>	
B0	Keine atypischen Lymphozyten im peripheren Blut ( $\leq 5$ %) a) Klon negativ b) Klon positiv
B1	Atypische Lymphozyten im peripheren Blut ( $> 5$ %) a) Klon negativ b) Klon positiv
B2	Hohe Tumorlast; $> 1.000/\mu\text{l}$ Sézary-Zellen mit klonaler T-Zellrezeptor-Genumlagerung
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ISCL: Internationale Gesellschaft für kutane Lymphome; NCI: National Cancer Institute; LN: Lymphknoten	
Referenz: modifiziert nach Olsen 2007, Dippel 2017 (9, 12)	

*Klassifikation der Haut*

Die Einteilung der Hautstadien orientiert sich an der Größe der befallenen Hautbereiche und dem Schweregrad der Hautveränderungen (9, 12). Dabei wird zwischen Rötungen (Makulae oder Patches), verhornten Hautinfiltraten (Plaques) und Hauttumoren (T1; Makulae/Plaques  $< 10$  % der Körperoberfläche; T2: Makulae/Plaques  $\geq 10$  % der Körperoberfläche), dem

Vorliegen von ein oder mehreren Hauttumoren (T3) oder einer generalisierten Erythrodermie (T4) unterschieden (9, 12). In den Unterstadien T1a und T2a sind ausschließlich Makulae vorhanden, in den Unterstadien T1b und T2b hat der Patient mindestens eine Plaque und ggf. zusätzlich Makulae (Abbildung 4).

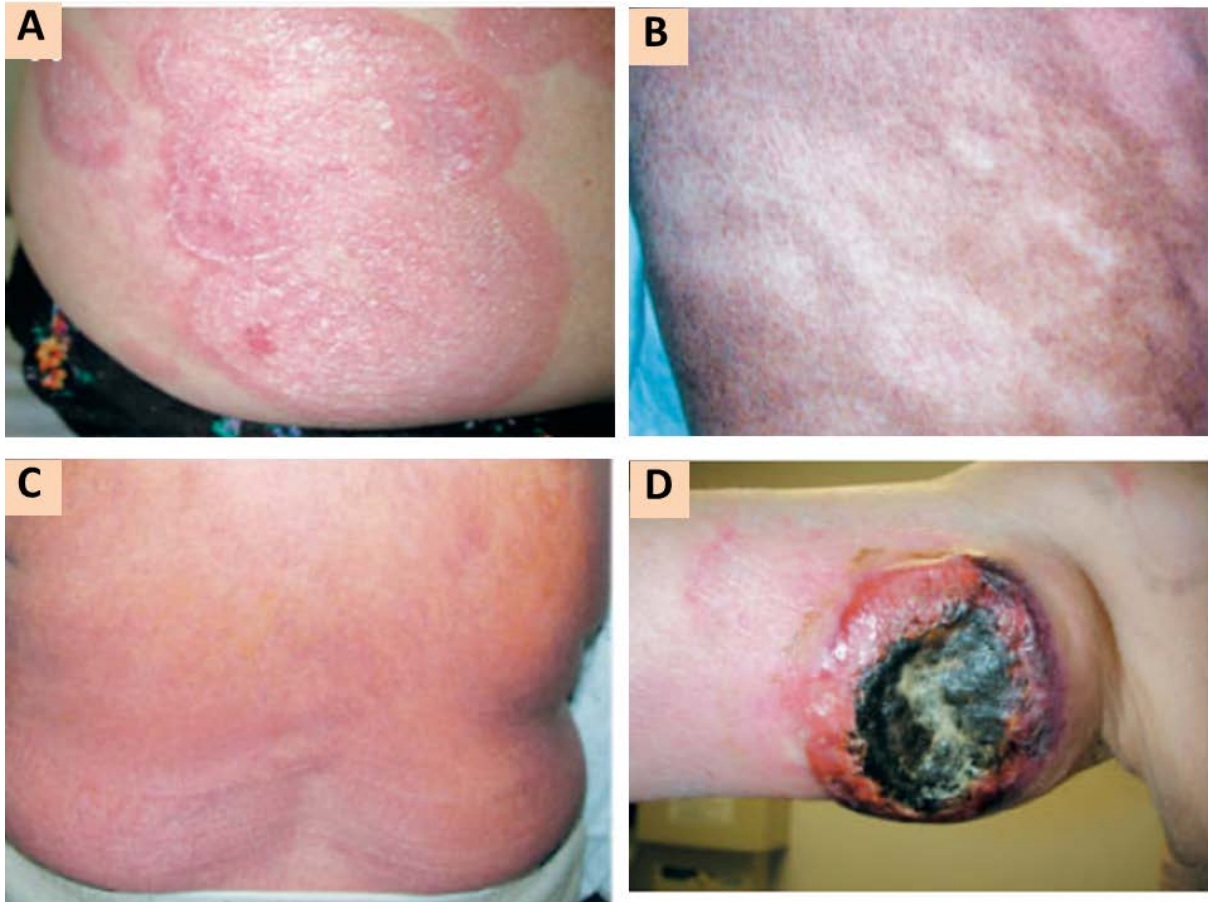


Abbildung 4: Erscheinungsformen der Mycosis fungoides

**A:** Makulae/Patches und Plaques an der unteren Extremität (Stadium T1-T2); **B:** hypopigmentierte MF; **C:** erythroderme MF (Stadium T4); **D:** ulzerierter MF-Tumor (Stadium T3)

Referenz: Girardí 2004 (19)

Entwickelt der Patient Plaques, steigt die Zahl entarteter Lymphozyten in der Haut an, im Vergleich zum Vorliegen nur von Makulae (24). Konsistenz und Dicke nehmen zu, die Makulae wandeln sich in leicht schuppende Platten um, die das Niveau der umliegenden Haut überragen. Die Plaques können sich ausbreiten und konfluieren, bilden sich manchmal aber auch wieder zurück. Der Hautbefund im Plaque-Stadium ähnelt häufig einer Mykose der Haut (Pilzinfektion).

Im Tumorstadium (T3) ist die Zahl entarteter Lymphozyten deutlich höher als im Plaque-Stadium (24). Charakteristisch sind braunrote Tumorknoten in einzelnen Plaques, die gelegentlich ulzerieren (Abbildung 4D). Begleitend leiden die Patienten oft unter starkem Juckreiz (25-29).

Das Hautstadium T4 (Erythrodermie) ist durch ein konfluierendes Erythem (großflächige Rötungen) auf  $\geq 80\%$  der Körperoberfläche gekennzeichnet (Abbildung 4C) (12). Der Erythrodermie liegen Entzündungsreaktionen und Gefäßerweiterungen in der Haut zugrunde. Die meisten Patienten leiden unter einem intensiven, generalisierten, refraktären Pruritus (25).

#### *Klassifikation der Lymphknoten*

Lymphknoten sind laut ISCL/EORTC anormal, wenn ihr Längsdurchmesser  $\geq 1,5$  cm beträgt oder sie unabhängig von der Größe palpabel, fest, irregulär, geclustert oder fixiert sind (12).

Pathologisch veränderte Lymphknoten können bei Mycosis fungoides nach zwei histologischen Klassifikationssystemen beurteilt werden, dem NCI/VA- und dem Dutch-System. Die Korrelation dieser beiden Systeme mit der aktuellen ISCL/EORTC-Klassifikation zeigt Tabelle 3-3. Das Dutch-System ist in Deutschland jedoch unüblich, es wird die die Klassifikation entsprechend der S2k-Leitlinie angewendet.

Tabelle 3-3: Histologische Stadieneinteilung von Lymphknoten bei Mycosis fungoides und Sézary Syndrom

<b>Aktuelle ISCL/EORTC-Klassifikation (12)</b>	<b>Dutch System (30)</b>	<b>NCI-VA-Klassifikation (31)</b>
<b>N1</b>	<b>Grad 1:</b> dermatopathische Lymphadenopathie (DL)	<b>LN0:</b> keine atypischen Lymphozyten <b>LN1:</b> gelegentliche, isolierte atypische, nicht in Clustern angeordnete Lymphozyten <b>LN2:</b> viele atypische Lymphozyten (auch in Clustern von 3-6 Zellen),
<b>N2</b>	<b>Grad 2:</b> DL: frühe MF-Beteiligung (Präsenz cerebriformer Kerne $> 7,5 \mu\text{m}$ )	<b>LN3:</b> Aggregate atypischer Lymphozyten bei erhaltener Lymphknoten-Struktur
<b>N3</b>	<b>Grad 3:</b> teilweise Auflösung der Lymphknoten-Architektur; viele atypische cerebriforme mononukleare Zellen (CMC) <b>Grad 4:</b> komplette Strukturauflösung	<b>LN4:</b> teilweise oder komplette Auflösung der Lymphknoten-Architektur durch atypische Lymphozyten oder eindeutig neoplastische Zellen
DL: Dermatopathische Lymphadenopathie; MF: Mycosis fungoides Referenzen: Olsen et al. 2007; Dippel et al. 2017 (9, 12)		

#### *Klassifikation der inneren Organe*

Bei der Klassifikation der inneren Organe wird zwischen M0 (keine Beteiligung innerer Organe) und M1 (Beteiligung innerer Organe) unterschieden. Die Beteiligung innerer Organe ist ein unabhängiger negativer prognostischer Faktor (12). Die Mycosis fungoides kann sich u.a. auf die Milz (Splénomegalie), die Leber (z.B. fokale hepatische Defekte), die Lunge oder das Knochenmark ausbreiten.

Die Lebenserwartung von M1-Patienten ist stark eingeschränkt. In der Literatur werden mediane Überlebenszeiten von 1,1 Jahren (16), 1,4 Jahren (17) und 4,4 Jahren (32) angegeben.

*Klassifikation des Blutes*

Es werden B0 (keine signifikante Blutbeteiligung), B1 (niedrige Tumorbelastung) und B2 (leukämisch) unterschieden. Eine Blutbeteiligung ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert (33); die mediane Überlebenszeit beträgt etwa 3 Jahre (16, 17).

*Klinische Stadieneinteilung*

Auf Grundlage der TNMB-Klassifikation wird der erkrankte Patient gemäß ISCL/EORTC-Konsensus und S2k-Leitlinie in ein klinisches Stadium eingeteilt (9, 12). Das klinische Stadium spiegelt den Schweregrad der Erkrankung wider, ermöglicht eine stadienadaptierte, an den individuellen therapeutischen Bedarf und die Risiken angepasste Therapie, (zurückhaltendes Vorgehen in frühen Stadien, aggressivere Behandlung in späten Stadien) und lässt Rückschlüsse auf die Prognose des Patienten zu (Tabelle 3-4) (16, 17).

Tabelle 3-4: Klinische Stadieneinteilung für Mycosis fungoides gemäß ISCL/EORTC-Konsensus und S2k-Leitlinie

Stadium	T (Haut)	N (Lymphknoten)	M (Innere Organe)	B (Blut)
<b>Frühe Stadien:</b>				
IA	1	0	0	0-1
IB	2	0	0	0-1
IIA	1-2	1-2	0	0-1
<b>Fortgeschrittene Stadien:</b>				
IIB	3	0-2	0	0-1
IIIA	4	0-2	0	0
IIIB	4	0-2	0	1
IVA <sub>1</sub>	1-4	0-2	0	2
IVA <sub>2</sub>	1-4	3	0	0-2
IVB	1-4	0-3	1	0-2
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ISCL: Internationale Gesellschaft für kutane Lymphome Referenz: modifiziert nach Olsen 2007, Dippel 2017 (9, 12)				

Patienten in Stadien IA, IB und IIA befinden sich in frühen Stadien. Das klinische Stadium I wird in Stadium IA (Makulae/Plaques auf weniger als 10 % der Körperoberfläche) und Stadium IB (Makulae/Plaques auf mehr als 10 % der Körperoberfläche) unterteilt. Stadium IIA ist durch eine zusätzliche klinische Lymphknotenveränderung charakterisiert (9).

Die fortgeschrittene Erkrankung ab IIB zeichnet sich bereits durch den Nachweis von einem einzigen oder mehreren Hauttumoren aus (9). Die Unterteilung des Stadiums III (Erythrodermie) in IIIA und IIIB erlaubt die Erfassung der diagnostischen Bedeutung einer geringen Tumorbelastung im Blut (IIIB) im Vergleich zu keiner Tumorbelastung im Blut



(IIIA) bei Patienten mit Erythrodermie. Für das Stadium IVA wird entweder eine starke Blutbeteiligung (IVA<sub>1</sub>) oder ein lymphomatös veränderter Lymphknoten (IVA<sub>2</sub>) gefordert. Bei Beteiligung innerer Organe liegt unabhängig von Haut-, Lymphknoten- und Blut-Befunden das am weitesten fortgeschrittene Stadium IVB vor.

### Prognose

Die Prognose von Patienten mit Mycosis fungoides hängt vom klinischem Stadium und ihrem Alter ab (siehe Tabelle 3-5) (16, 17, 34). Bei frühen Stadien mit ausschließlicher T1-Erkrankung (Patches/Plaques auf weniger als 10 % der Körperoberfläche) ist die Lebenserwartung mit gleichaltrigen Personen ohne CTCL vergleichbar.

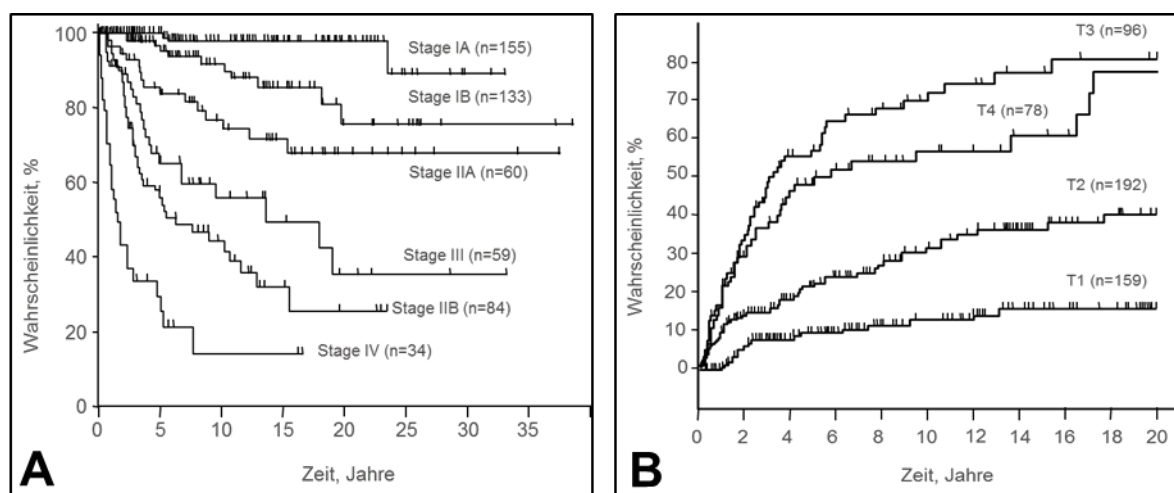


Abbildung 5: Überleben (A) und Progressionsrisiko (B) nach Erkrankungsstadium

Referenz: modifiziert nach Kim 2003 (16)

Die Analyse der Daten von 525 Patienten mit Mycosis fungoides und Sézary Syndrom zeigte einen deutlichen Zusammenhang zwischen Prognose und klinischem Stadium (siehe Abbildung 5) (16). Insgesamt zeigte diese Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben bei den Patienten in unterschiedlichen klinischen Stadien, mit schlechterem Gesamtüberleben in fortgeschrittenen Stadien. Patienten mit MF im Stadium IA hatten 5-/15-Jahresüberlebensraten von 96 % bzw. 73 %. In Stadium IB/IIA sanken diese Raten auf 75 % bzw. 46 %, in den Stadien IIB/III auf 44 % bzw. 15 % und im Stadium IV auf 27 % bzw. 10 %.

Die größte Analyse zur prognostischen Relevanz von TNMB-Klassifikation und Krankheitsstadien bei 1.502 Patienten mit Mycosis fungoides und Sézary Syndrom (n=104) präsentierten Agar et al. 2010 (siehe Tabelle 3-5 und Abbildung 6) (17). Die Autoren beobachteten eine Abnahme von medianem Gesamt- und krankheitsspezifischem Überleben mit zunehmendem klinischem Stadium, Lymphknoten- (N-) Stadium und/oder Haut- (T-)

Stadium (Abbildung 6). Patienten im Stadium T4 hatten ein 21,6-mal höheres krankheitsspezifisches Mortalitätsrisiko als Patienten im Stadium T1a. Plaques waren prognostisch ungünstiger als Makulae. Patienten mit Plaques (Stadium T2b) hatten im Vergleich zu Patienten mit ausschließlich Makulae (Stadium T2a) ein signifikant schlechteres Gesamt- und krankheitsspezifisches Überleben ( $p = 0,007$  bzw.  $p = 0,002$ ). Das ungünstigste krankheitsspezifische Überleben gemäß T-Klassifikation hatten Patienten mit Erythrodermie und Hauttumoren bei Diagnosestellung (Stadium T4(3), 42,3-faches Risiko im Vergleich T1a).

Tabelle 3-5: Gesamtüberleben, krankheitsspezifisches Überleben und Krankheits-Progressionsrisiko von 1.502 Patienten mit Mycosis fungoides und Sézary Syndrom nach klinischem Stadium

Klinisches Stadium	N	%	Medianes Überleben (Jahre)	Gesamtüberleben (%)			Krankheitsspezif. Überleben (%)			Risiko für Progression (%)		
				5 J.	10 J.	20 J.	5 J.	10 J.	20 J.	5 J.	10 J.	20 J.
Alle Patienten	1502		18,2	75	62	47	80	71	62	27	39	47
IA	438	29,2	35,5	94	88	73	98	95	90	8	12	18
IB	583	38,8	21,5	84	70	52	89	77	67	21	38	47
IIA	40	2,7	15,8	78	52	47	89	67	60	17	33	41
IIB	167	11,1	4,7	47	34	21	56	42	29	48	58	71
IIIA	100	6,7	4,7	47	37	25	54	45	31	53	62	74
IIIB	56	3,7	3,4	40	25	—	48	45	—	82	73	—
IVA1	67	4,5	3,8	37	18	15	41	20	17	62	83	86
IVA2	37	2,5	2,1	18	15	3	23	20	6	77	80	94
IVB	14	0,9	1,4	18	—	—	18	—	—	82	—	—

J.: Jahre  
Referenz: modifiziert nach Agar 2010 (17)

Mit zunehmendem klinischem Stadium sanken Überleben und krankheitsspezifisches Überleben der Patienten, während sich das Progressionsrisiko erhöhte (Tabelle 3-5). Viele Patienten im Stadium IA verblieben lange in diesem frühen Stadium, sehr oft waren sie im Beobachtungszeitraum nicht progredient. Das Progressionsrisiko lag nach 10 Jahren nur bei 12% (17). Die Benignität der Erkrankung bei frühen Erkrankungsstadien zeigt sich durch die Gewichtung des Progressionsrisikos. So lag das gewichtete 5-Jahres-Progressionsrisiko in frühen Stadien (Stadium IA, IB und IIA) bei 16%, hingegen bei fortgeschrittenen Stadien (ab Stadium IIB) bereits bei 60% (eigene Berechnungen auf Grundlage von Agar et al. 2010; siehe Abschnitt 3.2.3).

Mit zunehmendem klinischem Stadium nahm das 10-Jahres-Progressionsrisiko zu, so betrug es im Stadium IIB 58 % und im Stadium III rund 70 %. Im Stadium IIB war das krankheitsspezifische Mortalitätsrisiko 16,8-mal höher als im Stadium IA. Das höchste Risiko bestand im Stadium IVB (Beteiligung innerer Organe, 74,7-faches Risiko). Die in der Literatur angegebenen medianen Überlebenszeiten im Stadium IVB betragen 1,1 Jahre (16), 1,4 Jahre (17) und 4,4 Jahre (32). Mit zunehmender pathologischer Veränderung der Lymphknoten stieg das Mortalitätsrisiko erwartungsgemäß ebenfalls an. Bereits Patienten mit dermatopathischen Lymphknoten (N1; palpable Lymphadenopathie ohne Lymphomnachweis) hatten ein schlechteres Überleben als Patienten mit negativem Lymphknotenbefund (2,8-faches Risiko). Partielle oder komplette Auflösungen der Lymphknoten-Strukturen beeinträchtigten die Prognose weiter.

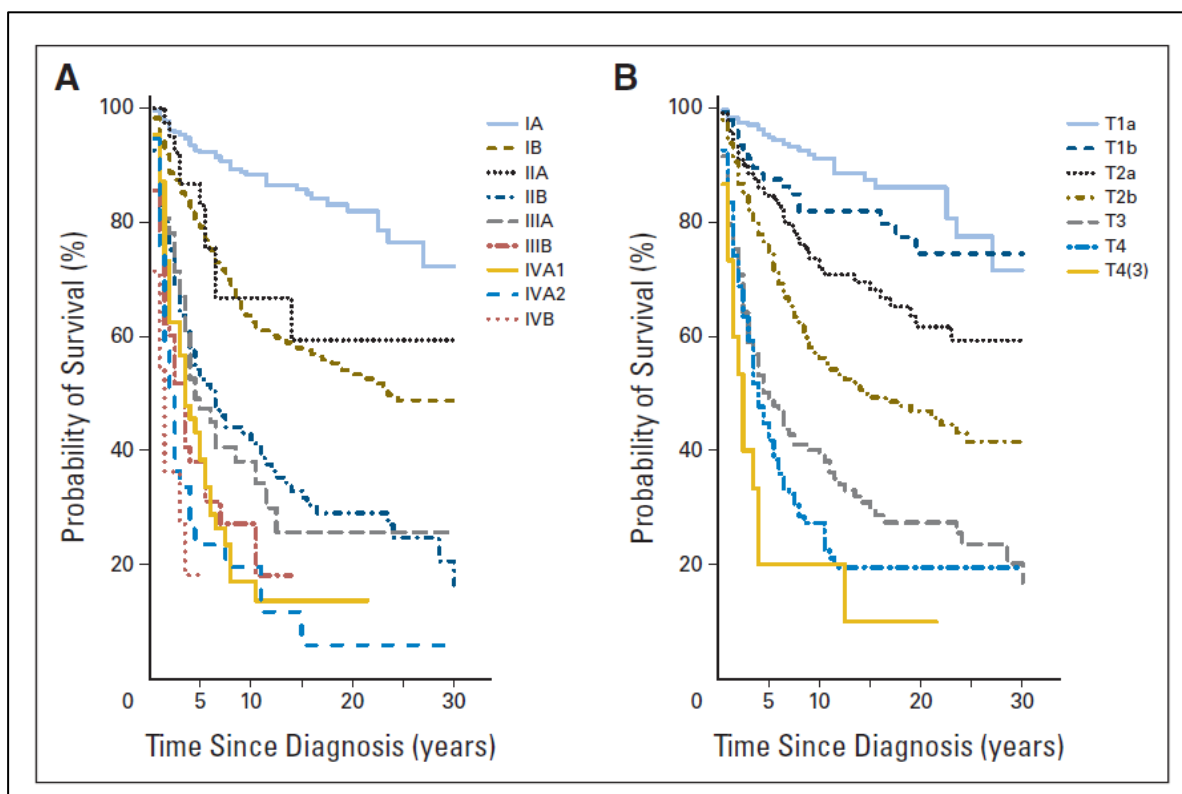


Abbildung 6: Krankheitsspezifisches Überleben von 1502 Patienten mit Mycosis fungoides und Sézary Syndrom nach klinischem Stadium (A) und nach T-Klassifikation des Hautbefundes (B)

Referenz: modifiziert nach Agar 2010 (17)

## Therapie

Die Mycosis fungoides ist eine chronische Erkrankung mit rezidivierendem Verlauf (35). Sie spricht zwar initial gut auf eine Behandlung an, Langzeitremissionen sind aber selten und die Therapie ist palliativ (7). Die Remissionsdauer nimmt mit zunehmendem Krankheitsstadium ab (36). Jede Progression und jedes Rezidiv erfordern weitere Behandlungen, häufig mit einer

anderen Substanz/Verfahren oder mit Kombinationen. Da die MF schrittweise fortschreitet, gibt es eine Tendenz zu immer toxischeren und aggressiveren Therapien (36). Wie Remissionen am besten über längere Zeit aufrechterhalten werden können, ist ungeklärt und wird weiterhin erforscht (36).

EORTC und S2k-Leitlinie empfehlen eine stufenweise und stadienadaptierte Therapie, die sich am Ausmaß/Stadium der Erkrankung, Beeinträchtigungen der Lebensqualität, prognostischen Faktoren, Alter und Begleiterkrankungen orientiert (Tabelle 3-7, Tabelle 3-8) (7, 9). Behandlungsziel ist die klinisch relevante Remission (z. B. Reduktion oder vollständige Rückbildung der Hautveränderungen, insbesondere von Tumoren; Reduktion des Pruritus) (9, 36). Eine solche Remission bedeutet Symptomlinderung, Verbesserung der Lebensqualität und Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens.

Da wegen der Seltenheit der Mycosis fungoides nur wenige randomisierte kontrollierte Studien vorliegen, ist der Evidenzgrad vieler EORTC-Empfehlungen niedrig (7). Die deutsche S2k-Leitlinie Kutane Lymphome empfiehlt eine Vielzahl an Substanzen, die für kutane Lymphome bzw. Mycosis fungoides arzneimittelrechtlich nicht explizit zugelassen sind, und erklärt „insbesondere bei kutanen T-Zell-Lymphomen sind mittlerweile zahlreiche vielversprechende Systemtherapien im Rahmen klinischer Studien oder im off-label-use in Anbetracht eines Zulassungsstatus für systemische hämatologische Neoplasien verfügbar“ (Tabelle 3-8) (9).

Die Therapie der Mycosis fungoides basiert auf die exakte Diagnose („entitätengerecht“), der Prognose, den Vorbehandlungen und dem Tumorstadium („stadiengerecht“) (9).

#### *Systemische Therapie in frühen Mycosis fungoides-Stadien*

Eine systemische Therapie bei frühen MF-Stadien wird erst nach Versagen der topischen Optionen und bei Progress empfohlen. Zunächst strebt die Therapie bei ausschließlicher Hautsymptomatik eine Symptomkontrolle mit möglichst wenig therapieassoziierten Nebenwirkungen an (37). Daher ist bei Patienten in frühen Stadien zunächst eine nicht-systematische patientenindividuelle Therapie mit topische Steroiden, Phototherapie, lokale Lichttherapie, lokale Zytostatika oder Bexarotengel, lokale Immuntherapien oder aktives Zuwarten indiziert. Ebenfalls ist eine Radiotherapie bei 90% - 100% der Patienten zu einer dauerhaften lokalen Krankheitskontrolle. Systemische Therapien oder Chemotherapien sind noch nicht empfohlen, da sie keine dauerhaften Remissionen induzieren, aber erhebliche Nebenwirkungen verursachen (7, 38). Trotz guter Ansprechraten versagt die lokale Therapie bei etwa 28% der Patienten mit früher MF nach einiger Zeit und eine systemische Therapie wird erforderlich (16, 35). Die systemische Therapie hat zwei Hauptziele: Erstens die Verhinderung oder Verzögerung der Progression in das Tumorstadium sowie zweitens, die dauerhafte und qualitativ hochwertige Remission (35).

Die S2k-Leitlinie kutane Lymphome empfiehlt für frühe Stadien auch in der Zweitlinientherapie eine große Anzahl an topischen Arzneimitteln, aber auch systemische

Behandlungen (siehe Tabelle 3-6). Es kommt eine Lichttherapie in Kombination mit Interferon- $\alpha$ , Bexaroten oder bei Kontraindikation zu Bexaroten auch Acitretin in Frage.

Tabelle 3-6: Therapieempfehlungen für frühe MF-Stadien gemäß S2k-Leitlinie

Stadien	Empfohlene Therapie First line*	Empfohlene Therapie Second line*
I A	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Lokale Steroide Klasse III-IV</li> <li>– PUVA</li> <li>– UVB-311nm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Topisches BCNU/Carmustin++</li> <li>– Mechlorethamin hydrochlorid 0,02 % Gel**</li> <li>– Bexarotengel</li> <li>– Topische Immuntherapien (z. B. Imiquimod++, Resiquimod**)</li> </ul>
Uniläsionale MF, pagetoide Retikulose I B – II A	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Lokale Radiotherapie (RT) / 30-36 Gy</li> <li>– PUVA-Creme</li> <li>– UVB-311nm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Lokale Steroide Klasse III-IV</li> <li>– PUVA-Creme</li> <li>– vgl. Stadium I A</li> <li>– PUVA + IFN-<math>\alpha</math></li> <li>– PUVA + Bexaroten</li> <li>– Bexaroten</li> <li>– Acitretin***</li> <li>– Lokale Radiotherapie</li> <li>– Niedrig dosierte Ganzhaut-Elektronenbestrahlung (12 Gy)</li> </ul>
<p>++/** nicht zugelassen            *** nicht zugelassen, bei Kontraindikationen als Alternative zu Bexaroten            BCNU: Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea; IFN-<math>\alpha</math>: Interferon alfa-2a ; MF: Mycosis fungoides; PUVA: Psoralen plus UVA; RT: Radiotherapie; UVA: Ultraviolettstrahlung im Wellenlängenbereich von 315 bis 380 nm; UVB: Ultraviolettstrahlung im Wellenlängenbereich von 280 bis 315 nm            Referenz: Dippel et al. 2017 (9)</p>		

Die EORTC empfiehlt Retinoide (z.B. Bexaroten), Interferon- $\alpha$  oder niedrig-dosiertes Methotrexat (siehe Tabelle 3-7) (7). Die Lichttherapie wird oft mit systemischen Therapien (z.B. Interferon oder Bexaroten) kombiniert. Inwieweit diese Kombinationen die Effektivität erhöhen, Progressionen verzögern oder das Überleben verlängern, wurde bisher aber noch nicht ausreichend untersucht (7).

Tabelle 3-7: Empfehlungen der EORTC für die Behandlung von Patienten mit früher Mycosis fungoides (Stadien IA, IB und IIA)

Erstlinientherapie	Evidenz-Level	Zweitlinientherapie	Evidenz-level
Aktives Zuwarten (v. a. T1a)	4	Systemische Therapien <sup>a</sup>	
Lokale Therapien (SDT)		Retinoide (z .B. Bexaroten) <sup>b</sup>	2
Topische Glucokortikoide (v. a. T1a und T2a)	3	Interferon- $\alpha$	2
UVB (v. a. T1a und T2a)	2	Niedrig dosiertes Methotrexat	4
PUVA	2	TSEB (v. a. T2b)	2
Lokalisierte Radiotherapie (für lokalisierte MF einschl. pagetoide Retikulose)	4		
Chlormethin-Gel	2		

<sup>a</sup> Diese Therapien werden häufig mit PUVA kombiniert; <sup>b</sup> Einschließlich RAR- und RXR-Agonisten (z.B. Bexaroten)

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MF: Mycosis fungoides; PUVA: Psoralen plus UVA; SDT: Skin directed therapy; TSEB: Ganzhautbestrahlung mit Elektronen (total skin electron beam therapy); UVA: Ultraviolettstrahlung im Wellenlängenbereich von 315 bis 380 nm; UVB: Ultraviolettstrahlung im Wellenlängenbereich von 280 bis 315 nm; v.a.: vor allem

Referenz: modifiziert nach Trautinger 2017 (7)

### *Systemische Therapie in fortgeschrittenen Mycosis fungoides-Stadien*

Die Behandlung der fortgeschrittenen MF (ab Stadium IIB) hat die dauerhafte, qualitativ hochwertige Remission zum Ziel. Dafür ist in der Regel eine systemische Therapie erforderlich. Mit welchen systemischen Therapien bei welchen Patienten dieses Therapieziel am besten zu erreichen ist, kann anhand des heutigen Wissensstands nur schwer beurteilt werden (35). Aktuell erhalten viele Patienten nacheinander eine größere Zahl unterschiedlicher Therapielinien, wobei die Ansprechdauer mit der Krankheitsprogression sinkt und die Abstände zwischen den Therapielinien immer kürzer werden.

Die S2k-Leitlinie empfiehlt eine große Anzahl an unterschiedlichsten systemischen Therapieoptionen, wobei die Therapieintensität mit höheren Erkrankungsstadien zunimmt (siehe Tabelle 3-8) (9).

Systemische Erstlinientherapien sind meist eine Lichttherapie in Kombination mit Interferon- $\alpha$  oder mit Bexaroten, Tumore werden mit Strahlentherapie behandelt. Retinoide werden meist als Kombinationspartner und wegen ihres vorteilhaften Sicherheitsprofils als Langzeit-Erhaltungstherapie angewendet. Innerhalb der Retinoide nimmt Bexaroten wegen seiner spezifischen Bindung an den Retinoid-X-Rezeptor und seiner Zulassung für die Behandlung kutaner Manifestationen fortgeschrittener CTCL eine besondere Stellung ein. Interferon alfa-2a, das bei CTCL am häufigsten verwendete Interferon, ist für diese Indikation zugelassen und zählt zu den am besten bei Mycosis fungoides untersuchten Substanzen. Die objektiven

Ansprechraten liegen zwischen 29 % und 80 % (35). In einer retrospektiven Analyse mit 198 Patienten (Mycosis fungoides oder Sézary-Syndrom) war IFN- $\alpha$  mit der längsten medianen Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Behandlung assoziiert (TTNT, 8,7 Monate) (39). Mit Bexaroten betrug die TTNT 7,3 Monate, mit niedrig dosiertem Methotrexat 5,0 Monate und mit Chemotherapie 3,9 Monate. Nur nach allogener Stammzelltransplantation, die einzig kurative Therapieoption dieser Erkrankung, war die TTNT mit 34,7 Monaten länger.

Etwa 59% der Patienten mit fortgeschrittener MF erleiden ein Rezidiv und werden mit systemischen Zweitlinientherapien behandelt (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Systemische Therapieempfehlungen für die Zweitlinientherapie der fortgeschrittenen MF und MF-Sonderformen der deutschen S2k

Stadien	Empfohlene systemische Therapie
IIB	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Niedrig dosiertes MTX und lokale Radiotherapie für Tumore</li> <li>– Gemcitabin</li> <li>– Doxorubicin<sup>a</sup></li> <li>– Niedrig dosierte Ganzhaut-Elektronenbestrahlung (12 Gy)</li> <li>– Brentuximab Vedotin<sup>b</sup></li> <li>– Paralatrexat<sup>c</sup></li> <li>– Ggf. allogene Stammzelltransplantation</li> </ul>
III	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Vgl. Stadium IIB</li> <li>– Alemtuzumab<sup>c</sup></li> </ul>
IVA	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Vgl. Stadium IIB</li> </ul>
IVB	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Vgl. Stadium IIB</li> <li>– CHOP/ CHOP-like-Polychemotherapie</li> <li>– Alemtuzumab</li> <li>– Cladribin, Fludarabin, Cyclophosphamid</li> </ul>
<p><sup>a</sup> Pegyliertes liposomales Doxorubicin; in der Regel bei CTCL nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherungen verordnungsfähig (40)</p> <p><sup>b</sup> Zum Zeitpunkt der Publikation der Empfehlungen noch nicht für CTCL zugelassen</p> <p><sup>c</sup> Keine Zulassung für NHL oder CTCL</p> <p>CHOP: Cyclophosphamid/ Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin)/ Vincristin/ Predniso(lo)n; CTCL: Kutanen T-Zell-Lymphom; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; MTX: Methotrexat;</p> <p>Referenz: Adaptiert nach Dippel 2017 (9)</p>	

Für die systemische Zweitlinientherapie der fortgeschrittenen Mycosis fungoides (ab Stadium IIB) empfiehlt die S2k Leitlinie „Kutane Lymphome“ niedrig dosiertes Methotrexat plus lokale Radiotherapie für Tumore, Gemcitabin, pegyliertes liposomales Doxorubicin (in der Regel von der GKV bei CTCL nicht erstattet (40)) Pralatrexat und gegebenenfalls eine allogene Stammzelltransplantation (reduzierte Konditionierung, bevorzugt in Studien; „klinische Option“ nur bei passendem Spender) (9). Für Patienten mit MF in den Stadien III und IVB wird zusätzlich Alemtuzumab (nicht zugelassen) empfohlen, im Stadium IVB

CHOP/ CHOP-like-Polychemotherapie, Cladribin, Fludarabin oder Cyclophosphamid. Die Leitlinie betont, dass Monochemotherapien mit z.B. Gemcitabin bzw. Doxorubicin sind Polychemotherapien aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils vorzuziehen sind, da letztere eine massive Immunsuppression ohne Verbesserung des Überlebens induzieren (9, 39, 41, 42).

Die Therapieempfehlungen des EORTC entsprechen denen der S2k-Leitlinie, jedoch werden für Patienten, die bereits eine systemische Erstlinientherapie erhalten haben, im weiteren Verlauf nur noch intensivere systemische Therapiemodalitäten empfohlen (7). Stadienadaptiert werden Monochemotherapien (Gemcitabin, pegyliertes liposomales Doxorubicin, Alemtuzumab, Polychemotherapien, z.B. CHOP oder ähnliche), Radiotherapie und allogene Stammzelltransplantation angewandt (7).

### **3.2.1.2 Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom und lymphomatoide Papulose**

Das primär kutane anaplastische großzellige Lymphom zählt wie die lymphomatoide Papulose (LyP) zu den CD30-positiven lymphoproliferativen Erkrankungen. Die betroffenen Patienten sind per definitionem CD30-positiv (43). Das pcALCL repräsentiert das maligne Ende des Spektrums der CD30-positiven lymphoproliferativen Erkrankungen, während die lymphomatoide Papulose (LyP) in der Regel benigne verläuft und spontane Heilungen sowie monate- bis jahrelange Latenzphasen möglich sind.

Das pcALCL und LyP sind nach Mycosis fungoides mit je 7% die zweithäufigsten Formen des CTCL (44). Männer sind häufiger betroffen als Frauen, das Verhältnis wird in der Literatur mit bis zu 3:1 (pcALCL) bzw. etwa 1,1-1,3:1 (LyP) beziffert (45-47). Das mediane Alter bei Diagnosestellung beträgt etwa 60 Jahre (pcALCL) bzw. etwa 45-55 Jahre (LyP) (45-47). Wegen der meist retrospektiven Analysen mit relativ geringen Fallzahlen sind diese Angaben jedoch mit einer gewissen Unsicherheit behaftet.

#### **Klinisches Bild des primär kutanen anaplastischen großzelligen Lymphoms**

Das pcALCL manifestiert sich meist als relativ großer, schnell wachsender solitärer oder gruppierter, ulzerierender Tumor (siehe Abbildung 7 A und B) (44). Eine multifokale Manifestation ist bei Diagnosestellung selten. In einer holländischen Analyse waren lediglich 13 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose im Stadium T3. Komplette oder teilweise Remissionen der Tumore sind häufig, allerdings entwickeln sich oft Rezidive, die meist wieder die Haut betreffen. Ausbreitungen in extrakutane Regionen sind relativ selten (ca. 10 %) (43, 45). Insbesondere die fortgeschrittenen pcALCL-Stadien beeinträchtigen das äußere Erscheinungsbild der Patienten erheblich, so dass viele Betroffene unter einer beträchtlichen sozialen Stigmatisierung leiden (siehe Abbildung 8).





Abbildung 7: **A:** solitärer ulzerierter Tumor bei einem pcALCL-Patienten; **B:** fortgeschrittenes primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom im Stadium T3b (drei oder mehr Körperregionen beteiligt); **C:** gruppierte Papeln im Kniebereich bei lymphomatoider Papulose mit Vernarbungen und Hyperpigmentierung  
Referenzen: modifiziert nach Kim 2007, Kempf 2011 (13, 44)

### **Klinisches Bild der lymphomatoiden Papulose**

Die lymphomatoide Papulose ist eine chronische Erkrankung, die durch rezidivierende, rote bis braune Papeln und Knötchen mit einem Durchmesser von weniger als 2 cm charakterisiert ist (Abbildung 7C) (44, 47). Meist finden sich mehrere Läsionen verschiedener Entwicklungsstadien gleichzeitig, u.U. haben die Patienten mehrere hundert Läsionen meist an Rumpf und Extremitäten (45). In einer retrospektiven US-Amerikanischen Analyse mit über 100 Patienten wurde über durchschnittlich 14 Läsionen pro Patient berichtet (46, 48). Hinzu kommen bei einem erheblichen Teil der Patienten Ulzera, Nekrosen und Juckreiz (48). Jede einzelne Läsion bildet sich zwar innerhalb von Wochen bis Monaten wieder spontan zurück, hinterlässt aber Narben und Hyper- oder Hypopigmentierungen und fast alle Patienten entwickeln über Dekaden immer wieder Rezidive (48).

Die Histologie der LyP zeigt maligne Charakteristika, der Verlauf gilt jedoch meist als benigne und indolent (46). Allerdings ist das Risiko für eine Progression zu einem kutanen oder nodulärem Zweitlymphom wie z.B. MF, pcALCL oder Hodgkin Lymphom erhöht (44). Dieses Risiko nimmt im Zeitverlauf zu, nach 5 Jahren wird es auf bis zu 14 % geschätzt, nach 15-20 Jahren auf bis zu 80 % (45, 49).

## Stadieneinteilung

Eine mit der Mycosis fungoides vergleichbare klinische Stadieneinteilung ist beim pcALCL und bei der LyP nach internationalem Konsensus nicht sinnvoll, da aufgrund des Verlaufs von pcALCL und LyP mit möglichen Remissionen keine enge Korrelation zwischen Stadium und Prognose gegeben ist (13). Die Stadieneinteilung hat hier keine prognostische Bedeutung, sondern spiegelt lediglich die anatomische Ausbreitung wider (9). Das aktuell von ISCL/EORTC vorgeschlagene Klassifikationssystem für kutane Lymphome, die nicht Mycosis fungoides oder Sézary-Syndrom sind, folgt dem TNM-System und versteht sich als rein anatomische Beschreibung der Krankheitsausdehnung. Es ist nicht dafür konzipiert, prognostische Informationen zu liefern (Tabelle 3-9, Abbildung 8) (13, 50). Die deutsche S2k-Leitlinie „Kutane Lymphome“ hat dieses Klassifikationssystem übernommen (9).

Tabelle 3-9: ISCL/EORTC-Klassifikation kutaner Lymphome, die nicht Mycosis fungoides oder Sézary-Syndrom sind

Stadium	Definition
<b>Haut</b>	
T1	Solitäre Hautläsion
T1a	Einzelläsion < 5 cm Durchmesser
T1b	Einzelläsion ≥ 5 cm Durchmesser
T2	Multiple Läsionen begrenzt auf eine oder 2 benachbarte Körperregionen
T2a	Zirkularer Krankheitsbereich, Durchmesser < 15 cm
T2b	Zirkularer Krankheitsbereich, Durchmesser ≥ 15 cm und < 30 cm
T2c	Zirkularer Krankheitsbereich, Durchmesser ≥ 30 cm
T3	Generalisierte Hautbeteiligung
T3a	Multiple Läsionen in 2 nicht benachbarten Körperregionen
T3b	Multiple Läsionen in ≥ 3 Körperregionen
<b>Lymphknoten</b>	
N0	Keine klinische oder pathologische Lymphknotenbeteiligung
N1	Beteiligung einer peripheren Lymphknotenregion, die eine Region gegenwärtiger oder früherer Hautbeteiligung drainiert
N2	Beteiligung von zwei oder mehreren periphereren Lymphknotenregionen, oder Beteiligung einer Lymphknotenregion, die keine Region gegenwärtiger oder früherer Hautbeteiligung drainiert
N3	Beteiligung zentraler Lymphknoten
<b>Innere Organe</b>	
M0	Kein Nachweis extrakutaner Erkrankung außerhalb von Lymphknoten
M1	Extrakutane Erkrankung außerhalb von Lymphknoten
Referenz: modifiziert nach Kim 2007, Dippel 2017 (9, 13)	



Abbildung 8: T-Kategorien bei Patienten mit primär kutanem anaplastischem großzelligem Lymphom (pcALCL): **A:** T1a; **B:** T1b; **C:** T2a; **D:** T2b; **E, F:** T3b und zusätzliche Läsionen am Rumpf)

Referenz: Benner 2009 (50)

## Prognose

Die Prognose der pcALCL ist relativ gut mit berichteten 5-Jahresüberlebensraten zwischen 76 % und 96 % (44). Aussagen zu Überlebensraten und zu Indikatoren für eine günstige/ungünstige Prognose basieren jedoch wegen der Seltenheit der Erkrankung auf relativ kleinen Fallzahlen retrospektiver Analysen. Eine holländische Untersuchung identifizierte keine spezifischen Risikofaktoren für ein ungünstiges Behandlungsergebnis (45). Die Autoren einer kalifornischen Analyse identifizierten zwar ebenfalls keinen prädiktiven klinischen oder histologischen Faktor für ein ungünstiges Behandlungsergebnis, räumten aber ein, dass Patienten mit extensiver Extremitäten-Beteiligung möglicherweise eine ungünstigere Prognose haben könnten (51).

Woo et al. beobachteten bei Patienten im Stadium T3 ein erhöhtes Risiko für eine Progression zu extrakutanen Manifestationen (52). Gleichzeitig war in dieser Analyse eine extrakutane Beteiligung mit einem signifikant schlechteren Gesamt- und krankheitsspezifischen Überleben assoziiert.

Außerdem konstatierten Woo et al., dass Patienten mit ausgedehnter Extremitätenbeteiligung wahrscheinlich an einer aggressiven Form der pcALCL mit einem speziellen Gen-Expressionsprofil leiden (52). Die ELD ist durch eine schnelle Progression der Hauterkrankung mit Entwicklung multipler Tumorknötchen in derselben Extremitätenregion charakterisiert. Eine vollständige Remission nach der Initialtherapie ist seltener als bei anderen pcALCL-Patienten. ELD-Patienten haben eine ungünstige Prognose: In der Analyse von Woo et al. betrug ihr krankheitsspezifisches 2-Jahresüberleben lediglich 50 % im Vergleich zu 93 % bei Patienten mit klassischer pcALCL.

Eine retrospektive Kohortenanalyse von Benner et al. beschrieb auch Korrelationen zwischen anatomischem TNM-Stadium und Prognose von pcALCL-Patienten (50). Insgesamt werteten die Autoren die Daten von 135, median 56 Monate lang beobachteten pcALCL-Patienten aus. Das krankheitsspezifische 5-Jahresüberleben betrug in den Stadien T1 und T2 jeweils 93 % im Vergleich zu 77 % im Stadium T3. Patienten mit Hautläsionen an den Beinen hatten ein signifikant schlechteres krankheitsspezifisches 5-Jahresüberleben als Patienten ohne solche Hautläsionen (76 % vs. 96 %;  $p = 0,03$ ).

Die lymphomatoide Papulose verläuft chronisch rezidivierend, anhaltende komplette Remissionen werden fast nie beobachtet (45). Jede Läsion bildet sich auch ohne spezifische Therapie zurück, gleichzeitig oder kurz danach entwickeln sich aber neue LyP-Läsionen. Extrakutane Beteiligungen sind dabei aber selten. Die LyP selbst beeinträchtigt das Überleben nicht (44). In einer holländischen Analyse wurden jedoch bei 19 % der Patienten mit LyP assoziierte Zweitlymphome beobachtet, die Auswirkungen auf das Überleben haben können (45). Andere Analysen errechneten sogar ein kumulatives Zweitlymphom-Risiko von bis zu 80 % innerhalb von 15 Jahren (49).

## Therapie

Die aktuellsten Konsensus-Empfehlungen für die Behandlung von Patienten mit primär kutanen CD30-positiven lymphoproliferativen Erkrankungen publizierten EORTC, ISCL und USCLC im Jahr 2011 (44). Diese Empfehlungen wurden auch von der deutschen S2k-Leitlinie Kutane Lymphome übernommen (Tabelle 3-10) (9). Wegen der Seltenheit der pcALCL stammt die überwiegende Mehrzahl der berücksichtigten Daten aus Fallberichten und retrospektiven Analysen. Lediglich fünf prospektive klinische Studien flossen in die Empfehlungen ein. Die Evidenzlevel und Empfehlungsgrade sind entsprechend niedrig.

Die Behandlung des pcALCL sollte sich an Größe und Ausmaß der Tumore orientieren (44). Für solitäre oder gruppierte Läsionen werden chirurgische Exzision oder Radiotherapie als Erstlinientherapie empfohlen. Mit diesen Verfahren kann bei 95 % der Patienten eine komplette Remission erzielt werden. Allerdings kommt es in etwa 40 % der Fälle zu

Rezidiven. Rezidive, die ausschließlich die Haut betreffen, sind nicht mit einer ungünstigeren Prognose assoziiert und können in derselben Weise wie der initiale Tumor behandelt werden (44). Spontane Rückbildungen der Tumore sind ebenfalls möglich. Inwieweit Patienten mit ausgedehnter Extremitätenbeteiligung wegen einer möglicherweise ungünstigeren Prognose in anderer Weise behandelt werden sollten, ist noch zu klären, so die Autoren der Empfehlungen (44).

Kombinations-Chemotherapien wie z. B. CHOP empfiehlt der Konsensus für Patienten mit frühem pcALCL nicht (44). Kombinations-Chemotherapien sind nur bei Patienten mit extrakutanen Manifestationen indiziert. Die Behandlung mit niedrig dosiertem Methotrexat bei multifokalen Läsionen wird trotz fehlender entsprechender Evidenz als angemessen/begründet eingestuft. Die beste Behandlung des multifokalen pcALCL ist noch zu definieren, da zu den verfügbaren Therapieoptionen nur anekdotenhafte Berichte vorliegen.

Patienten mit LyP werden primär beobachtet, bis ein Therapiebedarf vorliegt. Entsprechend der Therapieempfehlungen der S2k Leitlinie wird für CD30+ lymphoproliferative Erkrankungen der Haut bei solitären oder lokalisierten Läsionen eine Exzision und / oder Radiotherapie empfohlen. Bei multifokalen Läsionen wird Methotrexat, Interferon- $\alpha$ , Bexaroten, Gemcitabin oder Brentuximab Vedotin empfohlen (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Empfehlungen der S2k-Leitlinie Kutane Lymphome für die Behandlung des pcALCL und LyP

Ausdehnung	Therapie der ersten Wahl	Therapie der zweiten Wahl
Solitäre oder lokalisierte Läsionen	Exzision und/oder Radiotherapie (pcALCL) Beobachtung (LyP)	-
Multifokale Läsionen rezidivierend evtl. mit spontaner Remission	Low-dose Methotrexat PUVA Beobachtung (LyP)	IFN- $\alpha$ Bexaroten Gemcitabin Brentuximab Vedotin
IFN: Interferon; PUVA: Psoralen plus UVA Referenz: modifiziert nach Dippel 2017 (9)		

### 3.2.1.3 Sézary Syndrom

Das Sézary Syndrom ist ein aggressives, leukämisches kutanes Lymphom, das durch zirkulierende atypische T-Zellen, die sog. Sézary-Zellen charakterisiert ist (18). Ein Sézary Syndrom entwickelt sich meist innerhalb von relativ kurzer Zeit de novo. Es wird mittlerweile der Mycosis fungoides primär als separate Erkrankung eingestuft.

Beim Sézary Syndrom wurde ebenfalls über CD30-Expression berichtet (53). Genauere Angaben zur Häufigkeit der CD30-Expression bei Sézary Syndrom finden sich jedoch in der Literatur nur sehr punktuell.

### Klinisches Bild Sézary Syndrom

Klinisch ist das Sézary Syndrom durch eine generalisierte Erythrodermie charakterisiert, die mit ausgeprägter Exfoliation, Ödemen, Lichenifikation und schwerem, behinderndem Pruritus assoziiert sein kann (siehe Abbildung 9) (3, 18, 54).

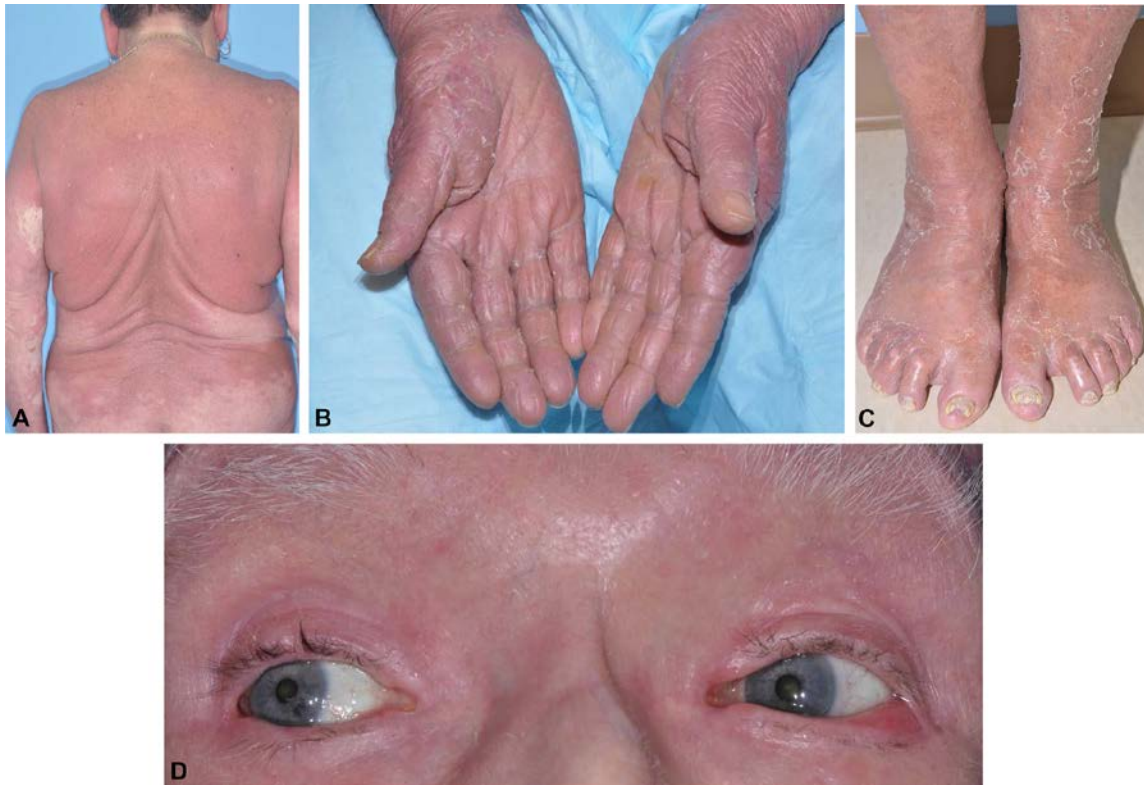


Abbildung 9: A: Generalisiertes Erythem bei Sézary Syndrom; B, C: Verkrustungen an Händen und Füßen mit Fissuren; sowie D: Haarverlust und Augenveränderungen wie Ektropion

Referenz: modifiziert nach Jawed 2014 (18)

Häufige Befunde sind Lymphadenopathie, Alopezie, Onchodystrophie und palmoplantare Hyperkeratose. Die generalisierte Erythrodermie manifestiert sich in Patches und Plaques und manchmal auch in Tumor-Knötchen. Weiterhin kommt es zu Verkrustungen, Fissuren und Ektropion (Fehlstellung des Augenlids mit Auswärtsdrehung; Abbildung 9) (18). Beim Sézary Syndrom liegt in der Regel ein Verlust der Integrität des Hautorgans mit Ulzerationen und erhöhter Infektgefahr vor (22). Die immunologische Hautbarriere ist massiv beeinträchtigt, häufig ist die erythrodermische Haut massiv bakteriell besiedelt. krankheitsbedingte, dermopathische Immunsuppression führt bei vielen Patienten zu septischen Komplikationen, die häufig zum Tode des Patienten führen. Von der erythrodermen Form der Mycosis fungoides unterscheidet sich das Sézary Syndrom durch die hohe Zahl atypischer Sézary-Zellen im Blut ( $>1000$  Zellen/ $\mu\text{l}^3$ ).

## Stadieneinteilung

Klassifikation und Stadieneinteilung des Sézary Syndroms erfolgen nach derselben Systematik wie bei Mycosis fungoides (siehe Tabelle 3-2). Da Sézary Syndrom-Patienten per definitionem B2 sind, liegt immer ein klinisches Stadium IV vor. In der Regel handelt es sich um das klinische Stadium IVA<sub>2</sub>, je nach Lymphknoten und/oder viszeraler Beteiligung können aber auch die Stadien IVA<sub>1</sub> oder IVB vorliegen (9). Das Sézary Syndrom wird in diesem TNMB-System mit T4, N3, M0-1, B2 klassifiziert (9, 18).

## Prognose

Das Sézary Syndrom hat erhebliche Auswirkungen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten. Eine große Analyse der Prognose von Patienten mit Mycosis fungoides und Sézary Syndrom beobachtete bei 104 Sézary Syndrom-Patienten im Stadium B2 eine mediane Überlebensdauer von 3,1 Jahren (17). Das 5- und 10-Jahresüberleben betrug 26 % bzw. 13 %. Für das krankheitsspezifische Überleben ermittelte die Analyse 31 % nach 5 Jahren und 15 % nach 10 Jahren. Das Risiko für eine Krankheitsprogression war in der Analyse sehr hoch (5 Jahre: 71 %; 10 Jahre: 87 %).

## Therapie

Tabelle 3-11: Empfehlungen der S2k-Leitlinie „Kutane Lymphome“ für die Behandlung des Sézary Syndroms

Therapie der ersten Wahl	Therapie der zweiten Wahl
Extrakorporale Photopherese (ECP), ggf. in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> <li>– PUVA</li> <li>– Interferon-<math>\alpha</math></li> <li>– und/oder Bexaroten</li> </ul> PUVA in Kombination mit : <ul style="list-style-type: none"> <li>– Interferon-<math>\alpha</math></li> <li>– und/oder Bexaroten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Chlorambucil /Steroid (Winkelmann-Schema)</li> <li>– Bexaroten</li> <li>– Niedrig dosiertes Methotrexat</li> <li>– Ganzhaut- Elektronenbestrahlung</li> <li>– Alemtuzumab i.v. oder niedrig dosiertes s.c. (anti-CD52-Antikörper)</li> <li>– Doxorubicin*, Fludarabin, Cladribin, Gemcitabin</li> <li>– Allogene Stammzelltransplantation</li> <li>– Brentuximab Vedotin**</li> </ul>
*Pegyliertes liposomales Doxorubicin – im Regelfall bei CTCL nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnungsfähig (40) **Off-label Anwendung zum Zeitpunkt der Publikation der S2k-Leitlinie Referenz: modifiziert nach Dippel 2017 (9)	

Bei Patienten mit einem Sézary Syndrom kann aufgrund der Krankheitsschwere bereits in der ersten Therapielinie eine systemische Therapie indiziert sein. Als Therapie der ersten Wahl empfiehlt die S2k-Leitlinie „Kutane Lymphome“ für Patienten die extrakorporale Photopherese (9). Diese Therapie ist nach Einschätzung der Leitlinie nebenwirkungsarm und kann auch in Kombination mit z.B. Interferon- $\alpha$ , PUVA, lokalen Kortikosteroiden und/oder Bexaroten durchgeführt werden. Therapien der zweiten Wahl sind laut Leitlinie Bexaroten

(bevorzugt in Kombination mit PUVA und ECP), niedrig dosiertes MTX (bevorzugt in Kombination mit PUVA und ECP), oder eine Ganzhaut- Elektronenbestrahlung.

Als Therapie der zweiten Wahl sieht die S2k-Leitlinie die palliative Chemotherapie als Option (9). Die Leitlinie gibt jedoch zu bedenken, dass die Auswirkungen auf das Überleben unklar sind (keine sicheren Effekte nachgewiesen), die Chemotherapie aber die Immunsuppression verstärkt und das Infektionsrisiko steigert. Mit Doxorubicin oder Gemcitabin kann der Tumorbefall reduziert werden (Debulking). Eine weitere in der S2k-Leitlinie erwähnte Option ist Alemtuzumab, das niedrig dosiert werden sollte, da bei hoher Dosis die Infektionsrate hoch ist. Die alloSCT kann für ausgewählte Patienten eine Option sein (9).

Schließlich weist die Leitlinie auch bereits auf Brentuximab Vedotin hin. Mit dieser Substanz kann „bei einer CD30-Expression der Tumorzellen alternativ [.....] behandelt werden“ (9). Erste klinische Erfahrungen demonstrierten das Potential von Brentuximab Vedotin bei CD30-positiven Sézary Syndrom-Patienten (53). In zwei nicht kontrollierten Studien sprachen jeweils 50 % der Patienten mit Sézary Syndrom auf die Substanz an, bei einem Patienten wurde sogar eine vollständige Remission induziert (siehe Modul 4).

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Das vorliegende Nutzendossier bezieht sich auf den Wirkstoff Brentuximab Vedotin als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung (11). Die Zulassung in diesem vierten Anwendungsgebiet (D) von Brentuximab Vedotin wurde am 15. Dezember 2017 auf Grundlage der zulassungsbegründenden randomisierten kontrollierten ALCANZA-Studie erteilt (55). In der ALCANZA-Studie wurden erwachsene Patienten mit CD30+ Mycosis fungoides und primär kutanem anaplastischen großzelligen Lymphom, die bereits eine systemische Therapie erhalten haben (MF-Patienten auch nach einer Radiotherapie) entweder mit Brentuximab Vedotin im Interventionsarm, oder mit Bexaroten bzw. Methotrexat nach Maßgabe des Arztes therapiert.

In der Fachinformation werden in Abschnitt 5.1 weiterhin die Ergebnisse zweier offener Phase II Studien ergänzt, in denen Brentuximab Vedotin bei rezidierten CD30+ CTCL (MF, pcALCL, LyP, SS und auch gemischt großzelliges CTCL)-Patienten untersucht wurde. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit in diesen beiden Studien entsprechen den Ergebnissen der ALCANZA-Studie (11).

Die Zielpopulation in diesem Nutzendossier basiert daher auf drei Kriterien:

1. Erwachsene Patienten
2. CD30-positiv der CTCL
3. mindestens eine vorangegangene systemische Therapie.



Das erste Kriterium trifft auf die CTCL-Gesamtpopulation zu, da diese Erkrankung bei erwachsenen, älteren Patienten (Median 67 Jahre in Deutschland) diagnostiziert wird. Das zweite Kriterium betrifft mindestens alle CD30-exprimierenden Entitäten von CTCL: Mycosis fungoides, primär kutanes großzelliges anaplastisches Lymphom, lymphoide Papulose und Sézary Syndrom. Es können auch weitere sehr seltene Entitäten, z.B. subkutanen Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom und primär kutanes CD4+ klein- bis mittelgroß-zellige T-Zell-Lymphoproliferation, CD30-Zellen exprimieren, allerdings gibt es hierfür keine Daten, die das belegen könnten, sondern maximal Einzelfallberichte. Daher werden diese Entitäten in der Zielpopulation nicht gesondert erfasst. Insgesamt decken die vier Entitäten etwa 75% aller CTCL-Patienten (59% Mycosis fungoides, 7% primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom, 7% lymphoide Papulose, 2% Sézary Syndrom) und nahezu alle Patienten im Anwendungsgebiet ab (8).

Für die Herleitung des dritten Kriteriums müssen verschiedene Annahmen getroffen werden. Die Seltenheit der Erkrankung erschwert die Herleitung der Zielpopulation, da kaum valide Evidenz aus RCTs vorliegt und meist nur Fallserien oder Beobachtungsstudien durchgeführt wurden. Nur ein kleiner Teil der Patienten in frühen Stadien wird systemisch therapiert und kann entsprechend der Zulassung, anschließend mit Brentuximab Vedotin behandelt werden. Die meisten Patienten erhalten in der Erstlinientherapie zunächst topische Wirkstoffe oder Phototherapie. Erst in der zweiten Therapielinie oder bei sehr aggressiver und nicht ansprechender Erkrankung wird eine systemische Therapie indiziert. Es muss daher angenommen werden, dass sich der überwiegende Teil der Zielpopulation im fortgeschrittenen Stadium befindet bzw. einen progressiven Erkrankungsverlauf aufweist.

Die lymphoide Papulose verläuft meist indolent, so dass systemische Behandlungen kaum indiziert sind (38, 44). Auch die kleinere Gruppe mit Sézary Syndrom, die nicht auf eine systemische Therapie ansprechen, werden hier in der Zielpopulation abgebildet. Weiterhin wird angenommen, dass alle Patienten, die systemisch therapiert werden, auch vollständig in diese vorliegende Zielpopulation eingeschlossen werden müssen, da sie wahrscheinlich eine häufig wiederkehrende Erkrankung mit kurzer Ansprechdauer aufweisen.

Die in der ALACANZA-Studie untersuchten Patienten entsprechen der Zielpopulation (55). Das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin in der Indikation „Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem Lymphom nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung (siehe Abschnitt 5.1)“ (Anwendungsgebiet D) wird deshalb anhand der ALCANZA-Studie präsentiert.

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen,*

*sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Für erwachsene Patienten mit CD30+-CTCL mit mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf. Insbesondere folgende therapeutische Aspekte sind für diese Patienten noch nicht gedeckt:

- Lang anhaltender, qualitativ hochwertiger Remission
- Verzögerung des Krankheitsprogresses
- Reduktion entstellender, stark belastender Symptome
- Verbesserung der Lebensqualität
- Verlängerung der Zeit bis zum Einleiten der nächsten antineoplastischen Therapie

Kutane T-Zell-Lymphome sind seltene, nicht heilbare Erkrankungen mit variablen klinischen Erscheinungsbildern (12, 56). Das Krankheitsspektrum reicht von Frühstadien mit geringem Progressionsrisiko und relativ guter Prognose bis zu infausten Spätstadien mit deutlich verkürzter Lebenserwartung (16, 17). Eine Systemische Behandlung kommt bei hartnäckig rezidivierenden oder fortgeschrittenem CTCL zur Anwendung (7, 9, 44).

Initial sprechen CTCL-Patienten zwar meist auf die Behandlung an, rezidivieren aber häufig und verlaufen, insbesondere in fortgeschrittenen Stadien, schnell progredient. In dieser Situation besteht ein hoher Bedarf an effektiven Therapien, die eine langfristige Remission erreichen, die Symptomatik und Lebensqualität verbessern, sowie ein handhabbares Nebenwirkungsprofil aufweisen. CTCL lassen sich nur bei einigen Patienten und auch nur in frühen Stadien längere Zeit zufriedenstellen kontrollieren, während Patienten in fortgeschrittenen Stadien in der Regel schnell Rezidive entwickeln und das Erreichen einer dauerhaften Krankheitskontrolle eine große Herausforderung darstellt (17, 23). Mit zunehmender Krankheitsschwere sinkt die Remissionsdauer trotz Behandlungseskalation und die Abstände zwischen den Therapielinien werden kürzer. Zudem reduzieren Juckreiz und erhöhte Anfälligkeit für bakterielle Hautinfektionen die Lebensqualität zusätzlich. Deshalb zielen die Behandlungen von CTCL-Patienten nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Therapie primär darauf ab, die Krankheit schnell und möglichst lange unter Kontrolle zu bringen um den fortschreitenden Progress hinauszuzögern. In dieser Situation besteht ein hoher Bedarf an effektiven Therapien, die zusätzlich Symptomatik und Lebensqualität verbessern, sowie ein handhabbares Nebenwirkungsprofil aufweisen.

Die evidenzbasierte Auswahl geeigneter systemischer Therapien für einen individuellen Patienten ist jedoch schwierig, weil randomisierte kontrollierte Vergleichsstudien bisher weitgehend fehlten. Die Identifikation der am besten geeigneten Therapie für das Erreichen bestimmter Therapieziele (z.B. eine lang anhaltende, qualitativ hochwertige Remission) stellt deshalb eine der vielen Herausforderungen in der Patientenversorgung dar (35). Die randomisierte, kontrollierte ALCANZA-Studie liefert erstmalig direkt-vergleichende

Effektivitätsdaten zur systemischen Therapie von Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom (55, 57). Der primäre Endpunkt ORR4 (objektives Ansprechen plus viermonatige Mindestansprechdauer) bildet die zwei entscheidenden Aspekte des Therapieerfolgs gleichzeitig ab (24, 55, 57). Mit Brentuximab Vedotin wird der therapeutische Bedarf der Patienten langfristig gedeckt.

### **Lang anhaltende, qualitativ hochwertige Remission**

- *Es besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für neue Therapien, die eine langanhaltende, qualitativ hochwertige Remission kutaner Lymphome induzieren.*

### Mycosis fungoides

Die Mycosis fungoides verläuft zwar nur langsam progredient, verursacht aber im Tumorstadium, erhebliche, den Patienten häufig stark beeinträchtigende und stigmatisierende Hautsymptome und kann sich von der Haut, dem primär betroffenen Organ, auf Lymphknoten und innere Organe ausbreiten (58). Die Hautveränderungen können zu einer erheblichen Beeinträchtigung des äußeren Erscheinungsbildes der Patienten der Patienten führen (Abbildung 12, Abbildung 13). Zusätzlich kommt es zum Verlust der Integrität des Hautorgans mit Ulzerationen, Besiedlung der Haut mit Bakterien, erhöhter Infektgefahr und Störungen der immunologischen Hautbarriere (20, 59).

Kurative Behandlungsoptionen, die zu einer definitiven Heilung führen, stehen für Patienten mit fortgeschrittener oder früher hartnäckiger/rezidivierender MF nicht zur Verfügung und sind auch in absehbarer Zukunft trotz intensiver klinischer Forschung nicht zu erwarten (35). Als allgemein anerkanntes palliatives Therapieziel für Patienten mit fortgeschrittener MF (Stadien IIB-IVB) wird deshalb in der Literatur die lang anhaltende, qualitativ hochwertige (Voll-) Remission, d.h. die dauerhafte Krankheitskontrolle definiert (35, 36). Eine solche Remission bedeutet einen längeren (weitgehend) krankheitsfreien Lebensabschnitt für den Patienten, weniger Folgetherapien, keine/langsamere Therapieeskalation, Vermeidung oder zumindest Verzögerung toxischer Chemotherapien, längeres krankheitsfreies-/progressionsfreies Überleben und folglich u. U. auch ein längeres Gesamtüberleben (35).

Die bisher verfügbaren systemischen Therapieoptionen verfehlen häufig das Ziel „lang anhaltende, qualitativ hochwertige Remission“ sowohl bei Patienten mit fortgeschrittener als auch mit früher, durch lokale Therapie nicht kontrollierbarer Mycosis fungoides (35, 37). Die Krankheit bleibt meist nur für kurze Zeit unter Kontrolle.

In einer australischen Analyse mit 198 Patienten mit Mycosis fungoides oder Sézary Syndrom (57 % in fortgeschrittenen Stadien) betrug nach einer systemischen Therapie die mediane Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie nur 5,4 Monate (39). Am längsten verzögerte eine alloSCT die Zeit bis zur Folgetherapie (34,6 Monate). Mit extrakorporaler Photochemotherapie war dagegen die nächste antineoplastische Therapie median bereits nach 9,2 Monaten erforderlich, mit Interferon- $\alpha$  nach 8,7 Monaten, mit Bexaroten nach 7,3 Monaten, mit Chemotherapie nach 3,9 Monaten, mit Alemtuzumab (für CTCL nicht

zugelassen) nach 4,1 Monaten, mit Histon-Deacetylase-Inhibitoren (keine EMA-Zulassung) nach 4,5 Monaten und mit niedrig dosiertem Methotrexat nach 5,0 Monaten.



Abbildung 10: Patient mit MF-Stadium IIb und partieller Remission nach Behandlung mit Brentuximab Vedotin und einer Ansprechdauer von 9,53 Monaten.

Referenz: Abbildungen ALCANZA Zusatzmaterial (60)

Die Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Brentuximab Vedotin zeigt sich klar bei den Patienten der ALCANZA-Studie. Brentuximab Vedotin führte zu dauerhaften, klinisch bedeutsamen Remissionen, vervierfachte das progressionsfreie Überleben und induzierte bei 10 von 64 Patienten vollständige Remissionen (Kontrolltherapie: 1 Patient). Auch partielle Remissionen entsprachen in vielen Fällen einer dramatischen und lang-anhaltenden Verbesserung der Hautveränderungen der Patienten (siehe Abbildung 10).

#### Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom (pcALCL)

Bei multifokalem pcALCL ist die Erfahrung mit systemischen Therapien, wie niedrig dosiertem Methotrexat, Bexaroten oder Interferon- $\alpha$ , sehr begrenzt. Eine Poly-Chemotherapie wird nur bei extrakutaner Ausbreitung über die lokoregionären Lymphknoten hinaus empfohlen (44). Die Ansprechrate auf die Chemotherapie ist zwar hoch, allerdings rezidivieren die meisten Patienten schnell (39). Die beste Therapie des multifokalen pcALCL konnte bisher wegen des Fehlens prospektiver kontrollierter Vergleichsstudien bisher nicht definiert werden (44). Zur Effektivität systemischer Therapien liegen bisher nur unzureichende Daten vor (44). Der therapeutische Bedarf von Patienten mit multifokaler pcALCL für effektive systemische Therapien ist groß (38, 52, 56).

#### Lymphomatoide Papulose

Bei lymphomatoider Papulose (LyP) besteht vor allen bei ausgedehntem Hautbefall und hartnäckigem Verlauf ein großer therapeutischer Bedarf. Mit einer Phototherapie lässt sich zwar u. U. die Zahl der Läsionen reduzieren und die Bildung neuer Läsionen verzögern (48). Mit dieser Behandlung kommt es aber häufig zu Rückfällen und das Risiko für Melanome

und andere Haut-Malignome steigt. Bei hoher Symptombelastung wie ausgedehnter Hautbeteiligung, Ulzera, Narbenbildung und/oder Juckreiz kann eine systemische Therapie indiziert sein. Mit Methotrexat plus Folsäure lassen sich zwar LyP-Ausbrüche teilweise unterdrücken, eine Entwöhnung von Methotrexat ist jedoch schwierig (61).

### Sézary Syndrom

Patienten mit Sézary Syndrom sind per definitionem im klinischen Stadium IV (9). Die Behandlung dieser als nicht heilbar geltenden Erkrankung ist eine Herausforderung, da auch nach vollständigen Remissionen Rezidive häufig sind und aufgrund des Verlusts der Integrität des Hautorgans mit Ulzerationen und erhöhter Infektgefahr ständig mit Komplikationen wie z.B. Infektionen gerechnet werden muss (22). Hinzu kommt die ungünstige Prognose mit einem medianen Überleben von lediglich 2-4 Jahren (3). Viele Patienten leiden zudem unter einem sehr unangenehmen, hartnäckigen Pruritus (54).

Die empfohlenen Erstlinientherapien sind zwar zunächst effektiv, bei Versagen oder unzureichendem Ansprechen ist jedoch die Umstellung auf eine systemische Zweitlinientherapie erforderlich. Für die Zweitlinientherapien werden bisher wegen fehlender Alternativen zytotoxische Therapien wie z. B. Methotrexat, liposomales pegyliertes Doxorubicin oder Gemcitabin trotz meist unbefriedigender Wirksamkeit eingesetzt (22). Diese Therapien sind allenfalls vorübergehend effektiv, wirken immunsuppressiv und steigern das beim Sézary Syndrom generell erhöhte Infektionsrisiko (39).

Typisch für das Sézary Syndrom sind massive Besiedlungen der erythrodermischen Haut mit Staphylokokken (22). Die von den Staphylokokken freigesetzten Enterotoxine fördern die Immundysregulation (59). Die Folge sind eine gestörte immunologische Hautbarriere, die Superinfektionen mit Bakterien und Herpesviren begünstigt (22). Die CTCL-bedingte dematopathische Immunsuppression wirkt sich deutlich auf die Mortalitätsrate aus, septische Komplikationen sind eine häufigere Todesursache von Patienten mit Sézary Syndrom als das Malignom selbst (22, 62). Neue effektive und zielgerichtete Substanzen für die Zweitlinientherapie, die die Remissionsrate erhöhen, werden deshalb dringend benötigt.



Abbildung 11: 87-jährige Frau mit Sézary Syndrom im Stadium IVA<sub>1</sub> mit vollständiger Remission durch Brentuximab Vedotin

Quelle: Kim et al. 2015 (53)

### Schlussfolgerungen

Die Therapie mit Brentuximab Vedotin hilft den therapeutischen Bedarf der Patienten zu decken. Mit Brentuximab Vedotin erreichten in der ALCANZA Studie über 40% mehr Patienten ein Ansprechen auf die Therapie erreicht, als Patienten im Vergleichsarm. Die mediane Ansprechdauer war um knapp 30 Monate länger als die Ansprechdauer der Behandlung mit Methotrexat und Bexaroten. Bereits durch eine partielle Remission werden die Hautveränderungen dramatisch verbessert (siehe Abbildung 10) (55).

### **Verzögerung des Krankheitsprogresses**

- *Es besteht ein therapeutischer Bedarf nach neuen Therapien, die den Krankheitsprogress verhindern/ stärker hinauszögern als bisher verfügbare Wirkstoffe.*

Bei Patienten mit komplizierten CTCL-Verläufen, die von hartnäckigen und/oder häufigen Rezidiven charakterisiert sind, ist die Einleitung einer effektiven Behandlung schwierig. Häufig lässt sich keine lang anhaltenden Remissionen induzieren und/oder eine Progression in das Tumorstadium kann nicht verhindert werden (7, 35, 39).

Progressionen kutaner Lymphome bedeuten mehr und/oder stärkere kutane und extrakutane Symptome, sind wegen der guten äußeren Sichtbarkeit der Hautveränderungen unmittelbar patientenrelevant, erfordern häufig eine Therapieeskalation und beeinträchtigen die Prognose

(12, 16, 35, 52, 63). Da die MF-bedingte Mortalität relativ niedrig ist, bildet das PFS bei MF-Patienten primär das Ausmaß der Verzögerung der Entwicklung neuer Tumorlokalisationen sowie die Zeit bis zur Vergrößerung bestehender, oft gut sichtbarer und unmittelbar patientenrelevanter (Haut-) Manifestationen ab.

Die aktuell verfügbaren Therapieoptionen reduzieren das Progressionsrisiko nur unzureichend (39). In der ALCANZA-Studie war das mediane PFS im Brentuximab Vedotin-Arm bei 16,7 Monaten um 13,2 Monate länger als bei Patienten im Methotrexat/Bexaroten-Arm (3,5 Monate) (55).

Auch eine australische Analyse beobachtete mit den bisherigen therapeutischen Optionen für die systemische Therapie nur eine kurze mediane Remissionsdauer von wenigen Monaten (39). Viele Patienten benötigten rasch eine weitere antineoplastische Therapie und damit geht häufig eine Therapieeskalation einher. Neue, effektivere und gut verträgliche Substanzen, die den Krankheitsprogress verzögern, werden dringend benötigt. Diese Substanzen sollten in größeren Langzeitstudien untersucht werden, um aussagekräftige Daten zu ihren Effekten auf das Progressionsrisiko zu generieren (35). Die ALCANZA-Studie stellt eine solche Langzeitstudie dar (64).

Die Monotherapie mit Brentuximab Vedotin deckt den therapeutischen Bedarf der CTCL-Patienten, indem es die krankheitsfreie Zeit der Patienten um mehr als ein Jahr verlängert (55).

### **Reduktion der Symptome/Hautveränderungen**

– *Es besteht ein therapeutischer Bedarf, die Tumorlast auf der Haut und die damit verbundenen Symptome zu reduzieren.*

Patienten mit Mycosis fungoides leiden erheblich unter den mit ihrer Krankheit assoziierten Symptomen z.B. Schmerzen, Fatigue, Schlafstörungen, Hautveränderungen (24). In einer US-Amerikanischen Untersuchung berichteten 88 % der Patienten über Juckreiz, 83 % litten unter Schuppung, 94 % unter Hautrötungen und 54 % unter Schmerzen (29).

Der Juckreiz dieser Patienten spricht häufig nicht auf die Pruritus-Standardtherapien wie z.B. mit Antihistaminika oder topischen Steroiden an (26). In einer britischen Untersuchung berichteten 88 % der CTCL-Patienten über Juckreiz während der vorausgegangenen 4 Wochen (28).

Da Mycosis fungoides und pcALCL indolente, chronische Erkrankungen sind, die, von Spätstadien abgesehen, die Lebenserwartung nur moderat reduzieren, kommt der Reduktion der Symptome eine große Bedeutung zu (17, 52). Die Patienten möchten während der ihnen verbleibenden Lebenszeit nicht unter unangenehmen CTCL-Symptomen leiden. Die aktuell verfügbaren systemischen Therapien induzieren häufig nur kurzzeitige Remissionen, so dass mit diesen Therapieregimen auch keine dauerhafte Reduktion der Symptome möglich ist (39). Eine CTCL-Therapie, die die Symptome lang anhaltend reduziert, wird dringend benötigt.

Durch die Therapie mit Brentuximab Vedotin verbesserten sich die Hautveränderungen und Symptome von MF-Patienten dramatisch (siehe Abbildung 12, Abbildung 13).



Abbildung 12: Mycosis fungoides-Patient in der ALCANZA-Studie mit partieller Remission unter Brentuximab Vedotin: **A, B**: vor der Gabe von Brentuximab Vedotin; **C, D**: nach drei Zyklen; **E, F**: nach 8 Zyklen; und **G, H**: nach 15 Zyklen Brentuximab Vedotin

Referenz: Abbildungen ALCANZA Zusatzmaterial (60)



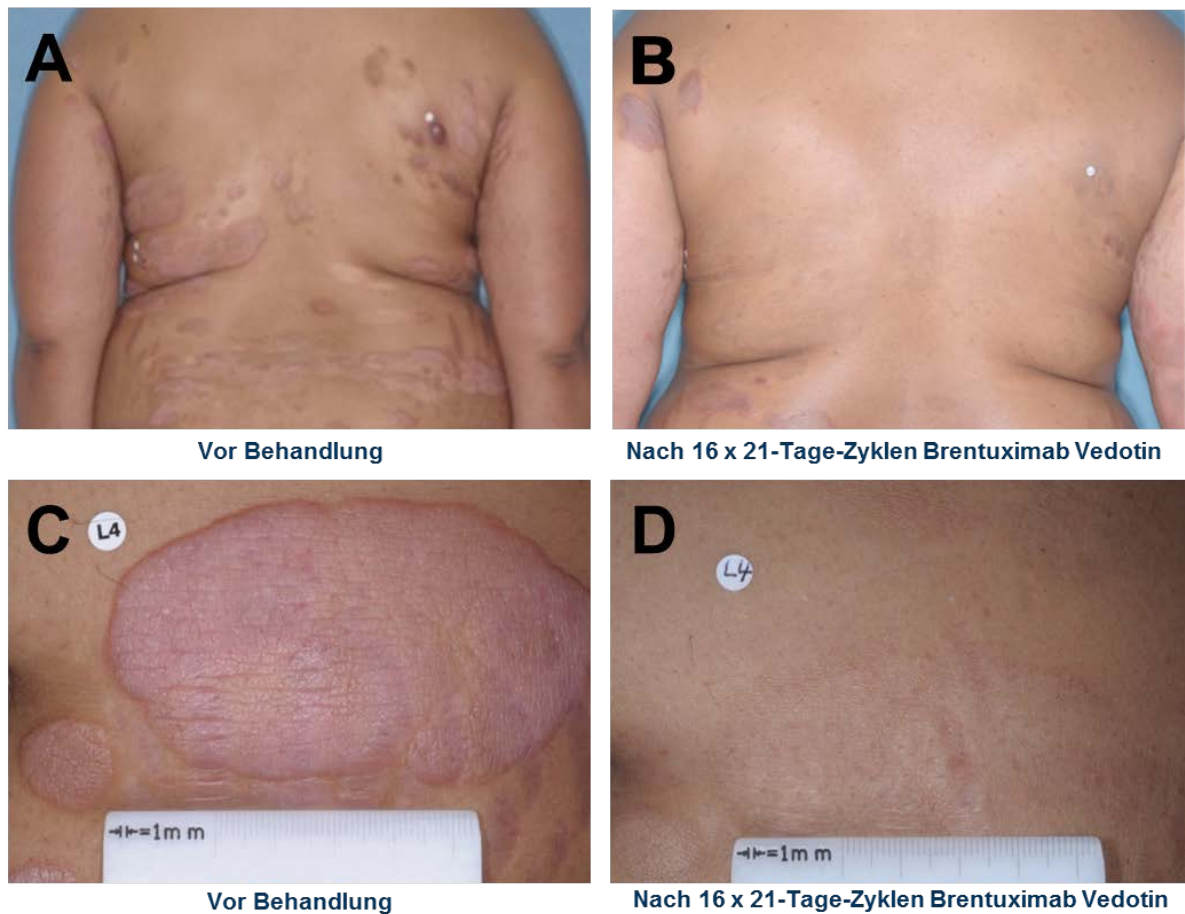


Abbildung 13: Verbesserung des Hautbefundes einer MF-Patientin (A, B) und eine Detailansicht der Veränderung unter Brentuximab Vedotin (C, D)

Referenz: Abbildungen ALCANZA Zusatzmaterial (60)

Brentuximab Vedotin deckt den therapeutischen Bedarf durch rapide Verbesserung der krankheitsbedingten Hautveränderungen und Hautsymptome. Patienten, die Brentuximab Vedotin in der ALCANZA-Studie erhielten, erreichten im Mittel eine statistisch signifikante, dreimal so große maximale Reduktion der Hautsymptome (Skindex-29-Symptomskala, Patientenbeurteilung) wie Patienten im Kontrollarm. So erreichten Patienten mit Brentuximab eine „starke“ Verbesserung der Symptome (Reduktion um 27,96%), während Patienten mit MTX bzw. Bexarotene eine nur „milde“ Verbesserung der Symptome erfuhren (Reduktion um 8,62%) (65).

### Verbesserung der Lebensqualität

- *Es besteht ein therapeutischer Bedarf an wirksamen Therapien, die die Lebensqualität von CTCL-Patienten verbessern und ihnen ein normales Alltagsleben ermöglichen.*

Die Auswirkungen der CTCL auf die Lebensqualität der Patienten sind erheblich. Das CTCL beeinträchtigt gemäß einer US-Amerikanischen Untersuchung den Alltag der Patienten ernsthaft; jeweils Zweidrittel gaben an, dass die Krankheit sie müde macht und/oder den Schlaf beeinträchtigt (29). Außerdem schränkt das CTCL die Fähigkeit ein, den Bedürfnissen der Familie nachzukommen, interferiert mit der Arbeitsleistung, führt zu Fehlzeiten bei der Arbeit, begrenzt die täglichen Aktivitäten und wirkt sich negativ auf soziale Interaktionen aus. Psychosoziale Auswirkungen des CTCL sind bei vielen Patienten Depressionen, Frustrationen und Ärger, fast alle Betroffenen (94 %) entwickeln wegen der Ernsthaftigkeit der Erkrankung Ängste und 4/5 der Befragten machen sich wegen eines möglicherweise tödlichen Verlaufs Sorgen.

Fortgeschrittenes Krankheitsstadium und schwere Pruritus-Symptome sind laut einer britischen Untersuchung mit einer geringeren Lebensqualität assoziiert (Korrelation zwischen Skindex29-Score mit dem Ausmaß des Juckreizes) (28, 54). Außerdem berichten laut einer US-Amerikanischen Untersuchung Patienten mit weiter fortgeschrittenem CTCL über größere Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL), insbesondere im Hinblick auf die physische, emotionale und funktionale Subdomäne des Allgemeinen Fragebogens zur funktionellen Beurteilung der Krebstherapie (Functional Assessment of Cancer Therapy General Questionnaire; FACT-G) (27, 29). Patienten mit fortgeschrittenem CTCL berichteten auch über eine schlechtere Haut-assoziierte HRQoL als Patienten mit frühem CTCL (27).

Der Erhaltung und Verbesserung der Lebensqualität von CTCL-Patienten kommt aufgrund von folgenden Punkten eine besondere Bedeutung zu:

- palliative Natur der CTCL-Behandlung
- lange Lebenserwartung der Patienten
- soziale Stigmatisierung als Folge der objektiv unansehnlichen Hautläsionen
- psychologischen/ emotionalen Problemen durch chronische, potenziell letale Erkrankung (7, 24).

Der therapeutische Bedarf dieser Patienten lässt sich mit den aktuellen Behandlungsoptionen trotz systemischer Therapie nicht zufriedenstellend decken (35).

Brentuximab Vedotin verbessert die Lebensqualität: Signifikant mehr BV-Patienten erreichten in der ALCANZA-Studie eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung des Skindex-29-Gesamt-Scores und der Skindex-29-Subdomänen (Symptome, Emotionen und Funktionalität) als Patienten der Kontrollgruppe (66).

**Verlängerung der Zeit bis zur Einleitung der nächsten antineoplastischen Therapie**

– *Der therapeutische Bedarf steigt mit zunehmender Therapielinie, da die Zeit bis zum nächsten Progress mit jedem weiteren Rezidiv abnimmt.*

Da MF und pcALCL bei Patienten, die eine systemische Therapie benötigen, rezidivierend und progressiv verlaufen, sind Ansprechdauer und Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT) für die Patienten in hohem Maße relevant (35, 39). Die TTNT impliziert die Dauerhaftigkeit des Ansprechens und stellt ein funktionelles und klinisch relevantes Maß für die Effektivität systemischer CTCL-Therapien dar. Eine längere TTNT impliziert eine verzögerte Therapieeskalation.

Bei Patienten in fortgeschrittenen MF-Stadien ist die Ansprechdauer auf die antineoplastische Therapie in der Regel kurz. Häufig ist es erforderlich, rasch eine weitere Behandlung einzuleiten. In einer australischen Analyse betrug die mediane Dauer bis zur nächsten antineoplastischen Therapie mit IFN- $\alpha$  lediglich 8,7 Monate, mit Bexaroten 7,3 Monate und mit Chemotherapie nur 3,9 Monate (39). Diesen Zeiten lagen deutlich unter der in der ALCANZA-Studie mit Brentuximab Vedotin beobachteten Zeit von 14,3 Monaten (67).

Brentuximab Vedotin hilft diesen Bedarf zu decken und verlängerte die Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie auf das Vierfache. Fast 30% der Patienten in der ALCANZA-Studie benötigten keine weitere Therapie nach der Behandlung mit Brentuximab Vedotin.

**Zusammenfassung**

Brentuximab Vedotin deckt den therapeutischen Bedarf von CTCL-Patienten:

- Brentuximab Vedotin verzögert den Krankheitsprogress, die Substanz verlängert die krankheitsfreie Zeit der Patienten um mehr als ein Jahr.
- Brentuximab Vedotin reduziert Symptome und Hautveränderungen von MF-Patienten dramatisch.
- Brentuximab Vedotin verbessert die Lebensqualität, signifikant mehr BV-Patienten erreichten in der ALCANZA-Studie eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung des Skindex-29-Gesamt-Scores und aller drei Skindex-29-Subdomänen Symptome.
- Brentuximab Vedotin verlängert die Zeit bis zur Einleitung der nächsten antineoplastischen Therapie. Die Substanz vervierfachte die Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie.

### 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.*

Die neuesten verfügbaren Zahlen zur Inzidenz kutaner T-Zell-Lymphome in Deutschland publizierte das Robert-Koch-Institut auf der Basis der Erhebungen des Zentrums für Krebsregisterdaten für die Jahre 2011-2013 im Bericht zum Krebsgeschehen 2016 (1). Die durchschnittliche Zahl der jährlichen Neuerkrankungen kutaner T-Zell-Lymphome in Deutschland betrug in diesem 3-Jahreszeitraum 610, wovon 230 auf Frauen und 380 auf Männer entfielen. Die Erkrankungshäufigkeit von Männern war damit 1,65-mal höher als bei Frauen. Diese Relation entspricht dem in der internationalen Literatur angegebenen Geschlechter-Verhältnis von etwa 1,6-2,0:1 (14-17). Das mediane Erkrankungsalter lag bei 67 Jahren (1).

Bezogen auf eine deutsche Einwohnerzahl von 80,2 Millionen (Zensus 2011<sup>1</sup>), darunter 39,1 Millionen Männer und 41,1 Millionen Frauen, entspricht die absolute Zahl von 610 Neuerkrankungen pro Jahr einer jährlichen Inzidenz von 0,76 pro 100.000 (4). Die Inzidenz kutaner T-Zell-Lymphome war bei Männern mit 0,97 pro 100.000 höher als bei Frauen (0,56 pro 100.000). Die deutschen Zahlen entsprechen in etwa der international publizierten Inzidenz. Die weltweite jährliche Inzidenz kutaner Lymphome wird mit 1:100.000 angegeben, wovon etwa 65 % auf kutane T-Zell-Lymphome entfallen (0,65/100.000) (8).

Die Seltenheit der Erkrankung und die daraus resultierende unzureichende Dokumentation erschwert eine Herleitung der genauen Epidemiologie der für das Anwendungsgebiet relevanten CD30+ CTCL-Varianten: Mycosis fungoides, primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom, lymphomatoide Papulose und Sézary Syndrom. In Deutschland können für diese Entitäten Daten des Zentralregisters Kutane Lymphome der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), sowie für das CTCL insgesamt Daten vom Robert Koch-Institut dargestellt werden. An dem Zentralregister Kutane Lymphome der DDG beteiligten sich 26 deutsche Kliniken (12 Universitätskliniken, 14 kommunale Krankenhäuser). Die Angaben basieren auf 998 deutschen Patienten, bei denen zwischen 1999 und 2007 ein kutanes Lymphom diagnostiziert wurde (8). Zusätzlich verglichen die

---

<sup>1</sup> Hier wird auf die Bevölkerungszahl des Jahres 2011 Bezug genommen, weil die CTCL-Inzidenzen für die Jahre 2011-2013 vorliegen und für das Jahr 2011 aufgrund des Zensus exakte Bevölkerungszahlen (keine Hochrechnungen) vorliegen.

Autoren ihre Ergebnisse mit ähnlich erhobenen Registerdaten aus den Niederlanden, Österreich und Tokio (Tabelle 3-12). Dabei zeigte sich, dass die relative Häufigkeit kutaner T-Zell-Lymphome in Deutschland, den Niederlanden und Österreich vergleichbar ist, während die japanischen Ergebnisse teilweise stark von der mitteleuropäischen Verteilung abwichen. Es erscheint somit plausibel, für das vorliegende Dossier auf das Register der DGG zuzugreifen. Weiterhin werden im Folgenden nur die Inzidenz und Prävalenz der Patienten mit CD30+ CTCL, d.h. Mycosis fungoides, primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom, lymphoide Papulose und Sézary Syndrom betrachtet, da nur sie der Zielpopulation entsprechen.

Tabelle 3-12: Epidemiologie kutaner T-Zell-Lymphome in Deutschland und im internationalen Vergleich

CTCL-Typ	Deutschland	Niederlande	Österreich	Tokio
Mycosis fungoides, %	59	44	50	20,8
Follikuläre Muzinose, %	2	4	4,5	
CD30- großzelliges Lymphom, %	1	5	< 1	11,3
Pagetoide Retikulose, %	1	< 1	< 1	
Elastolytisches T-Zell-Lymphom (granulomatous slack skin), %	< 1	< 1	0	
Pleomorphes CTCL, %	5	3	1,3	
Sézary Syndrom, %	2	2	4	5,7
Lymphomatoide Papulose (Lyp), %	7	11	7,7	22,6
CD30+ großzelliges anaplastisches Lymphom (pcALCL), %	7	9	3,2	5,7
CD30: Cluster of Differentiation 30; CTCL: Kutanes T-Zell-Lymphom				
Referenz: modifiziert nach Assaf 2007, Willemze 2005 (3, 8)				

Wie aus Tabelle 3-12 hervorgeht, handelt es sich bei 59% der in Deutschland diagnostizierten kutanen T-Zell-Lymphome um Mycosis fungoides, bei 7% jeweils im pcALCL und LyP und bei 2% der Patienten um Sézary Syndrom. Das entspricht jährlich etwa 360 neu diagnostizierten Patienten mit Mycosis fungoides, jeweils 43 Patienten mit primär kutanem großzelligem anaplastischem Lymphom und lymphomatoider Papulose und etwa 12 Patienten mit Sézary Syndrom in Deutschland (59 %, je 7% und 2% von 610 CTCL-Patienten).

Diese Patienten erfüllen jedoch nur teilweise die Voraussetzungen für eine Anwendung von Brentuximab Vedotin im vorliegenden Anwendungsgebiet, da diese Zahlen eine Vorbehandlung mit einer systemischen Therapie nicht berücksichtigen. Um eine möglichst präzise Einschätzung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation geben zu können, werden im Folgenden verschiedene Annahmen getroffen und die best-verfügbare Evidenz zusammengetragen. Es muss jedoch festgestellt werden, dass die Erfassung der Epidemiologie für die Zielpopulation national und international aufgrund der Seltenheit der Erkrankung mit großer Unsicherheit behaftet ist und eine Schätzung darstellt (siehe Abschnitt 3.2.2).

Folgende Aspekte werden bei der Herleitung der Patienten in der Zielpopulation erfasst:

1. Erwachsene Patienten
2. Anteil CD30-exprimierender CTCL-Patienten
3. Anteil Patienten, die mindestens eine vorangegangene systemische Therapie erhalten haben

Die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird zunächst getrennt für die einzelnen Entitäten (MF, pcALCL, LyP und SS) dargestellt und abschließend zusammengefasst. Da das mediane Erkrankungsalter für CTCL in Deutschland bei 67 Jahren liegt und gemäß den erhobenen Daten des Robert Koch-Instituts keine Fälle unter 15 Jahre berichtet wurden, wird nachfolgend davon ausgegangen, dass die Erkrankung per se nur erwachsene Patienten betrifft. Weiterhin werden die Patientenzahlen in der fortlaufenden Herleitung gerundet.

### *Mycosis fungoides*

Die Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation erfolgt nach der Methodik in Abbildung 14.

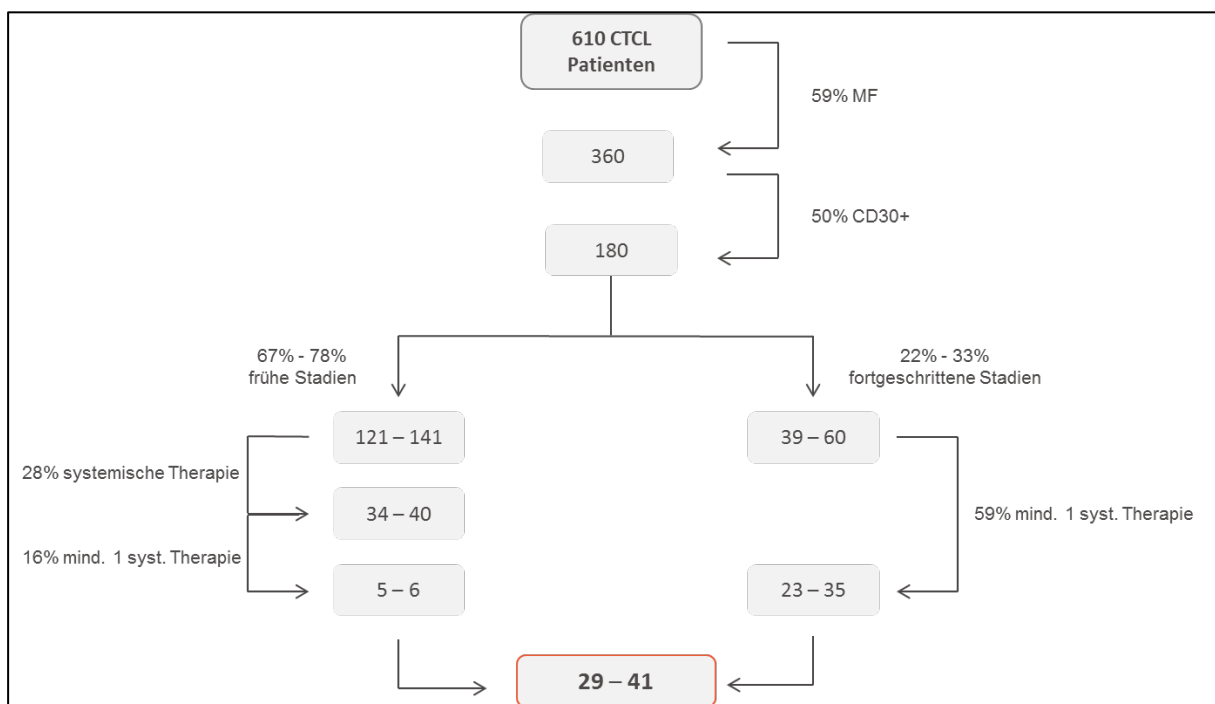


Abbildung 14: Herleitung der Anzahl an Patienten im AWG D mit Mycosis fungoides

Referenz: eigene Darstellung nach Assaf et al. 2007, Scarisbrick et al. 2015, Agar et al. 2010, Kim et al 2003 (8, 16, 17, 62)

Nicht jede Mycosis fungoides exprimiert CD30+-Zellen. Laut Scarisbrick et al. 2015 sind nur 50% der Patienten mit MF CD30-positiv, wodurch sich die Gesamtzahl der 360 in Deutschland geschätzten MF-Patienten auf 180 reduziert (8). Die Einschränkung des

Anwendungsgebietes auf Patienten, die mindestens eine vorangegangene systemische Therapie erhalten haben, trifft sowohl auf einen Anteil an Patienten in frühen Stadien, als auch auf Patienten in fortgeschrittenen Stadien zu. Zunächst werden die Patienten in fortgeschrittenen Stadien ermittelt und anschließend jene in frühen Stadien abgeleitet. Systemische Therapien empfiehlt die Leitlinie erst bei Versagen der lokalen Therapie, d.h. bei schwer behandelbarer und wiederkehrender Mycosis fungoides und für Patienten in fortgeschrittenen Stadien (ab Stadium IIB). Der Anteil an Patienten mit fortgeschrittener MF-Erkrankung ist aus zwei Publikationen ableitbar, welche zur Berechnung der unteren oberen Spanne dienen (8, 62). Demnach befinden sich zwischen 22% und 33% (entspricht 39 bis 60 Patienten) der MF-Patienten in fortgeschrittenen Stadien und erhalten eine systemische Erstlinientherapie. Im Umkehrschluss heißt dies, dass 67% bis 78% (121 bis 141 Patienten) der Patienten in einem frühen Stadium sind. Diese Spanne bestätigt die Ergebnisse einer deutschen und einer holländischen Analyse, die zeigte, dass etwa 77% aller neu diagnostizierten MF-Erkrankungen frühe Stadien sind (8, 68). Mit einer Analyse von Kim et al. 2003 kann man belegen, dass etwa 28% der Patienten im frühen Stadium eine systemische Therapie erhalten (entspricht einer Spanne von 34 bis 40 Patienten) (16).

Für die Berechnung des Anteils an Patienten mit mindestens einer vorangegangenen systemischen Therapie wird im nächsten Schritt die Progressionsrate als Hilfsmittel herangezogen. Agar et al. berichten aktuelle stadienadaptierte 5-, 10- und 15-Jahre Progressionsraten (siehe Tabelle 3-13) (17). Wie zu erwarten, nimmt die Progressionswahrscheinlichkeit im Verlauf zu und liegt zwischen 67% (5-Jahres-Progressionsrate) und 81% (15-Jahres-Progressionsrate). Für die Herleitung der Zielpopulation wird das nach frühen und fortgeschrittenen Stadien gewichtete Progressionsrisiko nach 5 Jahren herangezogen. Frühe Stadien haben demnach ein gewichtetes Progressionsrisiko von 16% (5 bis 6 Patienten) und fortgeschrittene Stadien ein gewichtetes Progressionsrisiko von 59% (23 bis 35) (siehe Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Gewichtetes MF-Progressionsrisiko von frühen und fortgeschrittenen Stadien nach 5 Jahren

Stadium	Anteil	Absolutes Progressionsrisiko nach 5 Jahren	Stadien-Cluster	Gewichtetes Progressionsrisiko nach 5 Jahren
IA	0,292	0,08	Frühes Stadium	0,154781
IB	0,388	0,21		
IIA	0,027	0,17		
IIB	0,111	0,48	Fortgeschrittenes Stadium	0,59068
IIIA	0,067	0,53		
IIIB	0,037	0,82		
IVA1	0,045	0,62		
IVA2	0,025	0,77		
IVB	0,009	0,82		
Gesamt	1,001	0,28309		

MF: Mycosis fungoides  
Referenz: Eigene Berechnung auf der Basis von Agar et al. 2010 (17)

Somit ergibt sich pro Jahr eine geschätzte Fallzahl von 28 bis 41 erwachsene CD30+ Patienten mit Mycosis fungoides, die mindestens eine vorangegangene systemische Therapie erhalten haben.

#### *Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom*

Die pcALCL ist per definitionem CD30-positiv. Laut Register der Deutschen Gesellschaft für Dermatologie sind der pcALCL etwa 7 % aller CTCL-Fälle zuzurechnen; das entspricht 43 Patienten pro Jahr. In einer Konsensuspublikation der internationalen Fachgesellschaften für kutane Lymphome (EORTC, ISCL; USCLC) zur Behandlung der pcALCL werden systemische Therapien (Methotrexat, Retinoide, Interferon) bei multifokalen Haut-Läsionen sowie bei extrakutaner Ausbreitung (Mono- oder Kombinations-Chemotherapie) empfohlen. In zwei größeren (retrospektiven) pcALCL-Fallsammlungen betrug der Anteil dieser Patienten 37 % (14 von 38) bzw. 22 % (17 von 79) (45, 56). Die pcALCL ist besonders in fortgeschrittenen Stadien eine sehr aggressive Erkrankung und durch eine sehr kurze Ansprechdauer charakterisiert. Es wird die konservative Annahme getroffen, dass alle Patienten im Behandlungsverlauf einen Rückfall erleiden und für die Therapie mit Brentuximab Vedotin in Frage kommen (52).

Die Anzahl an CD30+ Patienten mit pcALCL, die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben, liegt in der Spanne zwischen 10 und 16 Patienten. Die relativ große Spanne resultiert aus der Unsicherheit von Fallzahlschätzungen in Anbetracht der schwachen Evidenz.



### *Lymphomatoide Papulose*

Für die Anzahl an Patienten mit einer Lymphomatoiden Papulose in der Zielpopulation wird dieselbe Herleitung herangezogen, wie sie auch für die anderen Entitäten durchgeführt wurde. Von jährlich 610 Patienten mit CTCL entfallen etwa 7% (entspricht 43 Patienten) auf die Lymphomatoide Papulose (8). Alle an Lymphomatoider Papulose erkrankten Patienten sind CD30-positiv.

Die Lymphoide Papulose ist eine benigne verlaufende maligne Erkrankung in der auch Spontanheilungen auftreten können. Nach Diagnosestellung ist die Therapie der Wahl zunächst beobachtendes Abwarten. Erst bei Patienten mit rezidivierenden, multifokalen Läsionen, wird entsprechend der S2k-Leitlinie eine systemische herangezogen (9). Es liegen keine ausreichenden Daten darüber vor, auf wie viele Patienten das zutrifft, daher muss für diesen Teil der Zielpopulation ein Schätzwert herangezogen werden, der nach intensiver Rücksprache mit klinischen Experten etwa 5% der Patienten betrifft (47, 48).

Somit entsprechen zwei Patienten der Zielpopulation mit CD30+ CTCL, die mindestens eine vorhergehende systemische Therapie erhalten haben.

### *Sézary Syndrom*

Für die Anzahl an Patienten mit Sézary Syndrom in der Zielpopulation wird ähnlich vorgegangen, wie bei der Herleitung der Patientenzahlen der anderen Entitäten. Von 610 jährlich neu erkrankten CTCL-Patienten werden 2% (12 Patienten) laut dem Deutschen Zentralregister für kutane Lymphome Patienten mit einem Sézary Syndrom diagnostiziert (8). Der Anteil an CD30+-exprimierenden Patienten ist nicht systematisch erfasst. Daher muss eine mit Unsicherheiten behaftete Annahme getroffen werden. Aktuelle Daten zur CD30-Expression sind in der Studie von Kim et al. 2015 (untere Spanne: etwa 10%) und aus der Analyse von Scarisbrick et al. 2015 (obere Spanne: etwa 50%) (23, 53, 62, 69). Die Patientenpopulation in der Publikation von Scarisbrick et al. 2015 ist eine MF-/SS-Mischpopulation in fortgeschrittenen Stadien. Da dies die einzig verfügbaren Datenquellen sind, wird eine Spanne zwischen 10% und 50% der CD30-Positivität angenommen. Sézary Syndrom Patienten erhalten aufgrund ihrer Krankheitsschwere in der Regel bereits in der Erstlinie eine systemische Therapie. In der deutschen S2k-Leitlinie werden diverse Wirkstoffe, unter anderem aber auch jetzt schon Brentuximab Vedotin, empfohlen (9). Es wird davon ausgegangen, dass ein bis sechs Patienten jährlich die Zielpopulation der Sézary Syndrom-Patienten bilden.

Tabelle 3-14: Schätzung der jährlichen Fallzahlen in Deutschland für die Indikation CD30+ CTCL mit mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung

Indikation	Diagnosen/Jahr (n)	CD30+ (%)	Anzahl systemisch therapierter Patienten	Fallzahl/Jahr (n)
Mycosis fungoides*	360	50	73–99	29–41
Frühe Stadien	121–141		34–39	5–6
Fortgeschrittene Stadien	39–60		39–60	23–35
pcALCL	43	100	22–37	10–16
Lymphomatoide Papulose (LyP)	43	100	5%**	2*
Sézary Syndrom	12	10–50	100%	1–6*
<b>Summe</b>				<b>42–65</b>

\* Für Details zur Herleitung der Mycosis fungoides-Population siehe Abbildung 14

\*\* Es werden 100% von den Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, angenommen. Dabei handelt es sich um einen konservativen Schätzwert, da der überwiegende Teil topisch behandelt wird oder spontan heilt. Zu den Patienten, die für eine systemische Therapie relevant wird, zählen jene Schwerstkranken, die nicht ansprechen oder häufig Rückfälle erleiden.

CD30: Cluster of Differentiation 30; CTCL: Kutanes T-Zell-Lymphom; pcALCL: primär kutanes anaplastisches Lymphom; CD30: Cluster of Differentiation 30; LyP: Lymphomatoide Papulose

Aus Tabelle 3-14 ergibt sich eine jährliche Zahl von 42–65 CTCL-Patienten, die mit Brentuximab Vedotin gemäß Zulassung behandelt werden können.

*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.*

Genauere Angaben zur jährlichen Entwicklung der Inzidenz kutaner T-Zell-Lymphome in Deutschland sind aktuell nicht verfügbar. Lediglich für die Jahre 2011-2013 publizierte das Robert-Koch-Institut auf Basis der Erhebungen des Zentrums für Krebsregisterdaten für die Jahre 2011-2013 im Bericht zum Krebsgeschehen 2016 eine Zahl von 610 jährlichen Neuerkrankungen an kutanen T-Zell-Lymphomen in Deutschland (1). Um dennoch eine Schätzung einer möglichen zukünftigen Inzidenzentwicklung vornehmen zu können, wurde eine Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten für die ICD10-Codes C84 und C86 durchgeführt (Tabelle 3-15). Im ICD-Code C84 (reifzellige T/NK-Zell-Lymphome) ist die Mycosis fungoides (C84.0) enthalten, zusätzlich auch das Sézary-Syndrom (C84.1) und nicht näher bezeichnete kutane T-Zell-Lymphome (C84.8), allerdings auch einige nicht kutane T-Zell-Lymphome. Insofern überschätzt der Code C84 die Zahl der jährlichen MF-Neuerkrankungen deutlich. Ähnliches gilt für den ICD10-Code C86 (weitere spezifizierte T/NK-Zell-Lymphome). Von diesem Code sind neben dem hier relevanten pcALCL zahlreiche weitere Lymphome erfasst.

Tabelle 3-15: Inzidenz der ICD-10-GM-Codes C84 und C86 im Zeitraum von 2011 bis 2013

Jahr	2011	2012	2013
Peripheres u. kutanes T-Zell-Lymphom (C84)	1196	1078	1084
Weitere spezifizierte T/NK-Zell-Lymphome (C86)	281	347	317

ICD-10: International Classification of Diseases; GM: German Modification; NK: Natural Killer

Referenz: Robert Koch Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten 2017 (70)

Die Analyse des ICD-10-Codes C84 ergab für die Jahre 2011 bis 2013 eine annähernd stabile Inzidenz von etwa 1100 Fällen/Jahr (70). Die Analyse des Codes C86 zeigte eine Zunahme der Inzidenz um etwa 13 % zwischen 2011 und 2013. Aufgrund der geringen absoluten Fallzahl und des relativ geringen Anteils der pcALCL besteht jedoch das Risiko einer Überinterpretation dieser Daten, zumal in 2013 gegenüber 2012 sogar ein Rückgang der Fallzahlen um etwa 10 % beobachtet wurde. Die weiteren Berechnungen basieren deshalb auf der Annahme einer stabilen Fallzahl von 300/Jahr bezogen auf eine Bevölkerung von 80,5 Millionen (Zensus 2011) (4).

Tabelle 3-16: Geschätzte jährliche Inzidenzzahlen für CD30+ CTCL mit mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung in Deutschland 2018-2022

	2018	2019	2020	2021	2022
Einwohner in Mio (Prognose)	81,9	81,9	82,0	81,9	81,8
<b>ICD-10-GM C84</b>	<b>1119</b>	<b>1119</b>	<b>1120</b>	<b>1119</b>	<b>1118</b>
Mycosis fungoides, CD30+, syst.	29-41	29-41	29-41	29-41	29-41
Sézary Syndrom, CD30*, syst	1–6	1–6	1–6	1–6	1–6
<b>ICD-10-GM C86</b>	<b>305</b>	<b>305</b>	<b>306</b>	<b>305</b>	<b>305</b>
pcALCL, syst.	10-16	10-16	10-16	10-16	10-16
LyP, syst.	2	2	2	2	2
Gesamt	42-65	42-65	42-65	42-65	42-65

CD30: Cluster of Differentiation 30; CTCL: Kutanes T-Zell-Lymphom; GM: German Modification; ICD-10: International Classification of Diseases; LyP: Lymphomatoide Papulose; pcALCL: primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom; syst.: Systemisch behandelt  
Referenzen: modifiziert nach Stat. Bundesamt 2014; Stat. Bundesamt 2015; Robert Koch Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten 2017 (4, 70, 71)

Aufgrund der annähernd gleichbleibenden Inzidenzentwicklung des ICD-10 Codes C84 von 2011 bis 2013 wurde für die zukünftige Entwicklung in den Jahren 2018 bis 2022 ebenfalls eine stabile Inzidenzentwicklung angenommen (70). Es wurde lediglich eine Korrektur anhand der erwarteten Bevölkerungsentwicklung der Jahre 2018 bis 2022 im Vergleich zu

2011 (letzter Zensus) durchgeführt (1100 x Bevölkerung im jeweiligen Jahre geteilt durch 80,5 Millionen [Bevölkerung 2011]) (4, 71). Zusätzlich wurde ein gleichbleibender Anteil systemisch behandelter, CD30-positiver Mycosis fungoides-Patienten an allen Patienten mit ICD-10-Code C84 angenommen.

Für den ICD-10 Code C86 wurde ebenfalls von stabiler Fallzahl von 300/Jahr ausgegangen, bezogen auf eine Bevölkerung von 80,5 Millionen (Zensus 2011) (4). Diese Zahl wurde lediglich auf Basis der erwarteten Bevölkerungsentwicklung angepasst.

Die Berechnungen ergaben eine stabile zukünftige Inzidenzentwicklung für CD30-positiv CTCL mit mindestens einer vorangegangenen systemischen Therapie (Tabelle 3-16). In den Jahren 2018-2022 sind in Deutschland etwa 42-65 Inzidenzen zu erwarten.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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](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 3-17: 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®)	54 (42-65)	47 (37-57)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 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.*

In Deutschland sind von 82,5 Millionen Einwohnern 72,31 Millionen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert (Stand 2016) (72, 73). Dies entspricht einem Anteil von 87,6% der Gesamtbevölkerung. Es wird angenommen, dass der Anteil GKV-Versicherter im vorliegenden Anwendungsgebiet dem GKV-Anteil in der deutschen Gesamtbevölkerung entspricht. Ausgehend von 54 Patienten (Spannweite: 42 bis 65) in der Zielpopulation ergibt sich somit eine Anzahl von 47 GKV-Patienten in der Zielpopulation ( $54 * 87,6\%$ ) mit einer Spannweite von 37 bis 57 GKV-Patienten.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-18: 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®)	Erwachsene Patienten mit CD30+ CTCL nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Therapie	Erheblich	47 (37 – 57)
CD30: Cluster of Differentiation 30; CTCL: Kutanes T-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 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 3-18 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 aus diesem Abschnitt entstammen einer orientierenden Recherche zu aktuellen Literatur zu kutanen T-Zell-Lymphomen, sowie einer Analyse von Leitlinien und Empfehlungen der deutschen und internationalen Fachgesellschaften zu kutanen Lymphomen.

### **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. Robert Koch-Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016.
2. Zinzani PL, Bonthapally V, Huebner D, Lutes R, Chi A, Pileri S. Panoptic clinical review of the current and future treatment of relapsed/refractory T-cell lymphomas: Cutaneous T-cell lymphomas. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;99:228-40.
3. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105(10):3768-85.
4. Statistisches Bundesamt. Zensus 2011, Bevölkerung und Haushalte 2014 [letzter Zugriff 16. November 2017]. Available from: [file:///C:/Users/il7307/Downloads/00\\_Deutschland\\_Bev.pdf](file:///C:/Users/il7307/Downloads/00_Deutschland_Bev.pdf).
5. Dippel E, Assaf C, Becker JC, von Bergwelt-Baildon M, Beyer M, Cozzio A, et al. S2k Guidelines - Cutaneous Lymphomas Update 2016 - Part 2: Treatment and Follow-up (ICD10 C82 - C86). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017.

6. 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.
7. Trautinger F, Eder J, Assaf C, Bagot M, Cozzio A, Dummer R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer*. 2017;77:57-74.
8. Assaf C, Gellrich S, Steinhoff M, Nashan D, Weisse F, Dippel E, et al. Cutaneous lymphomas in Germany: an analysis of the Central Cutaneous Lymphoma Registry of the German Society of Dermatology (DDG). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5(8):662-8.
9. Dippel E, Assaf C, Becker JC, von Bergwelt-Baildon M, Beyer M, Cozzio A, et al. S2k - Leitlinie - Kutane Lymphome (ICD10 C82 - C86) Update 2016 2017 [cited 2018 January 02]. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/032-027.html> (letzter Zugriff: 2.01.2018).
10. Sabattini E, Pizzi M, Tabanelli V, Baldin P, Sacchetti CS, Agostinelli C, et al. CD30 expression in peripheral T-cell lymphomas. *Haematologica*. 2013;98(8):e81-2.
11. Takeda GmbH. Fachinformation ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2017. 2017.
12. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110(6):1713-22.
13. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N, Whittaker S, Olsen EA, Ranki A, et al. TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110(2):479-84.
14. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood*. 2009;113(21):5064-73.
15. Korgavkar K, Xiong M, Weinstock M. Changing incidence trends of cutaneous T-cell lymphoma. *JAMA Dermatol*. 2013;149(11):1295-9.
16. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol*. 2003;139(7):857-66.
17. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S, et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sezary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(31):4730-9.
18. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):205 e1-16; quiz 21-2.
19. Girardi M, Heald PW, Wilson LD. The pathogenesis of mycosis fungoides. *The New England Journal of Medicine*. 2004;350(19):1978-88.

20. Krejsgaard T, Lindahl LM, Mongan NP, Wasik MA, Litvinov IV, Iversen L, et al. Malignant inflammation in cutaneous T-cell lymphoma—a hostile takeover. *Semin Immunopathol.* 2017;39(3):269-82.
21. Kempf W DR, Burg G. Klinische und therapeutische Besonderheiten kutaner Lymphome. *Deutsches Ärzteblatt.* 2001;98(11):A 697-703.
22. Nicolay JP, Assaf C. [Treatment of mycosis fungoides and Sezary syndrome]. *Hautarzt.* 2017;68(9):702-10.
23. Benner MF, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R. Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases. *Blood.* 2012;119(7):1643-9.
24. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2011;29(18):2598-607.
25. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Hwang ST. Low-dose methotrexate to treat erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: results in twenty-nine patients. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34(4):626-31.
26. Ahern K, Gilmore ES, Poligone B. Pruritus in cutaneous T-cell lymphoma: a review. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(4):760-8.
27. Demierre MF, Tien A, Miller D. Health-related quality-of-life assessment in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol.* 2005;141(3):325-30.
28. Wright A, Wijeratne A, Hung T, Gao W, Whittaker S, Morris S, et al. Prevalence and severity of pruritus and quality of life in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *J Pain Symptom Manage.* 2013;45(1):114-9.
29. Demierre MF, Gan S, Jones J, Miller DR. Significant impact of cutaneous T-cell lymphoma on patients' quality of life: results of a 2005 National Cutaneous Lymphoma Foundation Survey. *Cancer.* 2006;107(10):2504-11.
30. Scheffer E, Meijer CJ, Van Vloten WA. Dermatopathic lymphadenopathy and lymph node involvement in mycosis fungoides. *Cancer.* 1980;45(1):137-48.
31. Colby TV, Burke JS, Hoppe RT. Lymph node biopsy in mycosis fungoides. *Cancer.* 1981;47(2):351-9.
32. Talpur R, Singh L, Daulat S, Liu P, Seyfer S, Trynosky T, et al. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Cancer Res.* 2012;18(18):5051-60.
33. Schechter GP, Sausville EA, Fischmann AB, Soehnlen F, Eddy J, Matthews M, et al. Evaluation of circulating malignant cells provides prognostic information in cutaneous T cell lymphoma. *Blood.* 1987;69(3):841-9.
34. Benton EC, Crichton S, Talpur R, Agar NS, Fields PA, Wedgeworth E, et al. A cutaneous lymphoma international prognostic index (CLIPi) for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Eur J Cancer.* 2013;49(13):2859-68.
35. Virmani P, Hwang SH, Hastings JG, Haverkos BM, Kohnken B, Gru AA, et al. Systemic therapy for cutaneous T-cell lymphoma: who, when, what, and why? *Expert Rev Hematol.* 2017;10(2):111-21.
36. Dummer R, Assaf C, Bagot M, Gniadecki R, Hauschild A, Knobler R, et al. Maintenance therapy in cutaneous T-cell lymphoma: who, when, what? *Eur J Cancer.* 2007;43(16):2321-9.



37. Leuchte K, Schlaak M, Stadler R, Theurich S, von Bergwelt-Baildon M. Innovative Treatment Concepts for Cutaneous T-Cell Lymphoma Based on Microenvironment Modulation. *Oncol Res Treat.* 2017;40(5):262-9.
38. Hughey LC. Practical Management of CD30(+) Lymphoproliferative Disorders. *Dermatol Clin.* 2015;33(4):819-33.
39. Hughes CF, Khot A, McCormack C, Lade S, Westerman DA, Twigger R, et al. Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sezary syndrome: a comparative study of systemic therapy. *Blood.* 2015;125(1):71-81.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Arzneimittel-Richtlinie/Anlage VI: Liposomales Doxorubicin bei kutanen T-Zell-Lymphomen. 2014 [cited Zugriff am: 14.08.2017.]. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1951/>.
41. Marchi E, Alinari L, Tani M, Stefoni V, Pimpinelli N, Berti E, et al. Gemcitabine as frontline treatment for cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer.* 2005;104(11):2437-41.
42. Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, Konrad H, Busch JO, Kaatz M, et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer.* 2003;98(5):993-1001.
43. Duvic M. CD30+ neoplasms of the skin. *Curr Hematol Malig Rep.* 2011;6(4):245-50.
44. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, Cozzio A, Ortiz-Romero PL, Bagot M, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood.* 2011;118(15):4024-35.
45. Bekkenk MW, Geelen FA, van Voorst Vader PC, Heule F, Geerts ML, van Vloten WA, et al. Primary and secondary cutaneous CD30(+) lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood.* 2000;95(12):3653-61.
46. de Souza A, el-Azhary RA, Camilleri MJ, Wada DA, Appert DL, Gibson LE. In search of prognostic indicators for lymphomatoid papulosis: A retrospective study of 123 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2012;66(6):928-37.
47. Wieser I, Oh CW, Talpur R, Duvic M. Lymphomatoid papulosis: Treatment response and associated lymphomas in a study of 180 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(1):59-67.
48. Wieser I, Tetzlaff MT, Cabala CA, Duvic M. Primar kutane CD30(+) lymphoproliferative Erkrankungen. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14(8):767-84.
49. Cabanillas F, Armitage J, Pugh WC, Weisenburger D, Duvic M. Lymphomatoid papulosis: A t-cell dyscrasia with a propensity to transform into malignant lymphoma. *Annals of Internal Medicine.* 1995;122(3):210-7.
50. Benner MF, Willemze R. Applicability and prognostic value of the new TNM classification system in 135 patients with primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *Arch Dermatol.* 2009;145(12):1399-404.
51. Liu HL, Hoppe RT, Kohler S, Harvell JD, Reddy S, Kim YH. CD30+ cutaneous lymphoproliferative disorders: the Stanford experience in lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(6):1049-58.
52. Woo DK, Jones CR, Vanoli-Storz MN, Kohler S, Reddy S, Advani R, et al. Prognostic factors in primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma: characterization of clinical subset with worse outcome. *Arch Dermatol.* 2009;145(6):667-74.
53. Kim YH, Tavallaee M, Sundram U, Salva KA, Wood GS, Li S, et al. Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sezary

Syndromes With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(32):3750-8.

54. Meyer N, Paul C, Misery L. Pruritus in cutaneous T-cell lymphomas: frequent, often severe and difficult to treat. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(1):12-7.
55. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*. 2017;390(10094):555-66.
56. Lee WJ, Moon IJ, Lee SH, Won CH, Chang SE, Choi JH, et al. Cutaneous anaplastic large-cell lymphoma (ALCL): A comparative clinical feature and survival outcome analysis of 52 cases according to primary tumor site. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(6):1135-43.
57. Porcu P, Sahu J. A positive randomised trial in cutaneous T-cell lymphoma. *The Lancet*. 2017.
58. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):223 e1-17; quiz 40-2.
59. Krejsgaard T, Willerslev-Olsen A, Lindahl LM, Bonefeld CM, Korolov SB, Geisler C, et al. Staphylococcal enterotoxins stimulate lymphoma-associated immune dysregulation. *Blood*. 2014;124(5):761-70.
60. Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG. Abbildungen ALCANZA Zusatzmaterial. 2017.
61. Newland KM, McCormack CJ, Twigger R, Buelens O, Hughes CF, Lade S, et al. The efficacy of methotrexate for lymphomatoid papulosis. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(6):1088-90.
62. Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, Quaglino P, Horwitz S, Porcu P, et al. Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(32):3766-73.
63. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2016-B-132; Brentuximab Vedotin zur Behandlung des CD30-exprimierenden kutanen T-Zell-Lymphoms (CTCL). 2017.
64. Millennium Pharmaceuticals Inc (Takeda Global Research and Development - US). Clinical Study Protocol C25001, Amendment 5. Brentuximab vedotin (SGN-35) A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of brentuximab vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. 2014.
65. Nijsten T, Sampogna F, Abeni D. Categorization of Skindex-29 scores using mixture analysis. *Dermatology*. 2009;218(2):151-4.
66. Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG. Zusatzanalysen ALCANZA-Studie. 2017.
67. Millennium Pharmaceuticals Inc (Takeda Global Research and Development - US). Clinical Study Report C25001, Body; A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Brentuximab Vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. 2017.
68. van Doorn R, Van Haselen CW, van Voorst Vader PC, Geerts ML, Heule F, de Rie M, et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol*. 2000;136(4):504-10.

69. Edinger JT, Clark BZ, Pucevich BE, Geskin LJ, Swerdlow SH. CD30 expression and proliferative fraction in nontransformed mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(12):1860-8.
70. Robert Koch Institut Zentrum für Krebsregisterdaten. Inzidenzentwicklung der ICD10-Ziffern C84 und C86 (Datenbankabfrage) 2017 [cited 2017 June 21]. Available from: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
71. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung 2015. Available from: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204159004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204159004.pdf?__blob=publicationFile).
72. Statistisches Bundesamt. Statistische Wochenberichte, Bevölkerung und Arbeit - Monatszahlen; 51. Kalenderwoche 2017 2017. Available from: [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischeWochenBerichte/WochenBerichte\\_Bevoeelkerung.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischeWochenBerichte/WochenBerichte_Bevoeelkerung.pdf?__blob=publicationFile) letzter Zugriff: 29.12.2017.
73. GKV-Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung 2017. Available from: [https://www.gkv-spitzenverband.de/gkv-spitzenverband/presse/zahlen\\_und\\_grafiken/zahlen\\_und\\_grafiken.jsp](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 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 3-19: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®)	CD30+ CTCL, nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung	Zyklisch: Einmal 1,8 mg/kg i.v. alle drei Wochen	16 (maximale Behandlungsdauer gemäß Fachinformation)	1 (Behandlung am ersten Tag eines jeden 21-Tage-Zyklus)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
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; CTCL: Kutanen T-Zell-Lymphom Referenz: Fachinformation ADCETRIS®, Stand Dezember 2017 (1).</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die in Tabelle 3-19 dargestellten Angaben zur Dosierung von Brentuximab Vedotin basieren auf den Dosierungsempfehlungen der Fachinformation von ADCETRIS® (1).

Die empfohlene Dosis beträgt 1,8 mg Brentuximab Vedotin pro Kilogramm (kg) Körpergewicht, die im Rahmen einer Monotherapie als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle drei Wochen (entspricht einem Zyklus) bis zu einer maximalen Gesamtzahl von 16 Zyklen (entspricht ca. einem Jahr) verabreicht wird (1).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 3-19). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: 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)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®)	CD30+ CTCL, nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung	Zyklisch: Einmal 1,8 mg/kg i.v. alle drei Wochen	Bis zu 16 Tage (maximale Behandlungstage pro Patient pro Jahr)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Nicht zutreffend			
CD30: Cluster of Differentiation 30; CTCL: Kutanes T-Zell-Lymphom			
<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 3-21 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 3-21: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) <sup>a</sup>	CD30+ CTCL, nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung	Durchschnittlich 10,3 Zyklen (2) Bis zu 16 (maximale Behandlungstage pro Patient pro Jahr)	137,34 mg (1 Zyklus) <sup>a</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (10,3 Zyklen): 1414,60 mg (DDD: 3,9 mg) Maximaler Verbrauch bei 16 Zyklen: 2.197,44 mg (DDD: 6,0 mg)
	Brentuximab Vedotin bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion <sup>a, b</sup>	Bis zu 16 (maximale Behandlungstage pro Patient pro Jahr)	91,56 mg (1 Zyklus) <sup>a</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (10,3 Zyklen): 943,1 mg (DDD: 2,6 mg) Maximaler Verbrauch bei 16 Zyklen: 1.464,96 mg (DDD: 4,0 mg)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nicht zutreffend				
<p>a: Durchschnittsgewicht eines deutschen Patienten laut Mikrozensus bei 76,3 (Bezugsjahr 2013)</p> <p>b: Patienten mit eingeschränkter Nieren-oder Leberfunktion erhalten gemäß Fachinformation eine reduzierte Dosis in Höhe von 1,2 mg/kg</p> <p>CD30: Cluster of Differentiation 30; CTCL: Kutanes T-Zell-Lymphom; DDD: Defined Daily Dose</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 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).

In der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (Defined Daily Dose, DDD) der WHO ist für Brentuximab Vedotin zum aktuellsten Stand vom 20.12.2016 keine DDD angegeben (3). Für Deutschland finden sich jedoch in der Publikation des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO) „Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt“ Angaben zu Brentuximab Vedotin. So wird eine DDD von

6 mg pro Person empfohlen, welche die empfohlene Menge der Fachinformation in Höhe von 1,8 mg/kg widerspiegelt (1, 4). Der Verbrauch pro Gabe und der Jahresverbrauch pro Patient sind somit abhängig vom individuellen Körpergewicht jedes einzelnen Patienten, bis zu einer empfohlenen Maximaldosis von 180 mg pro Therapiezyklus bei einem Körpergewicht von >100 kg (1).

Das durchschnittliche Körpergewicht der deutschen Bevölkerung beträgt gemäß aktuell verfügbarem Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes 76,3 kg (5). Dieser Wert wird für die Berechnung der empfohlenen Tagesdosis für Brentuximab Vedotin herangezogen. Demnach werden einem Patienten mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg pro Therapiezyklus 137,34 mg Brentuximab Vedotin verabreicht:

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

Für einen Zyklus werden folglich drei Durchstechflaschen (50 mg je Flasche) Brentuximab Vedotin benötigt. Bei maximal 16 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr beträgt der maximale Jahresverbrauch 2.197,44 mg. Das ergibt einen täglichen Verbrauch in Höhe von 6,02 mg pro Patient. In der ALCANZA-Studie erhielten Patienten durchschnittlich 10,3 Zyklen Brentuximab Vedotin, das ergibt einen Jahresdurchschnittsverbrauch von 1414,60 mg und 3,9 mg DDD pro Patient.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion erhalten eine reduzierte Dosis in Höhe von 1,2 mg/kg Brentuximab Vedotin pro Therapiezyklus. Für diese Patientengruppe werden pro Therapiezyklus unter Berücksichtigung des durchschnittlichen Körpergewichts 91,56 mg Brentuximab Vedotin (entsprechend zwei Durchstechflaschen) veranschlagt. Bei maximal 16 Behandlungstagen pro Jahr beträgt der Jahresverbrauch dieser Patientengruppe 1.464,96 mg. Bei durchschnittlich 10,3 Zyklen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 943,1 mg (DDD: 2,6 mg).

Ein Körpergewicht von  $\leq 55,5$  kg erfordert pro Gabe  $\leq 100$  mg Brentuximab Vedotin und somit einen geringeren Verbrauch von nur zwei Durchstechflaschen. Daher zieht eine mögliche Überschätzung durch die Berücksichtigung des Körpergewichts eines durchschnittlichen erwachsenen Patienten mit CTCL keine Überschätzung der Jahrestherapiekosten nach sich. Bei maximal 16 Behandlungstagen pro Jahr beträgt der maximale Jahresverbrauch dieser Patientengruppe 1.598,40 mg. Bei durchschnittlich 10,3 Zyklen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.028,97 mg (DDD: 2,8 mg).

Ab einem Patientengewicht von > 100 kg wird für alle Patienten die maximal empfohlenen Dosis von 180 mg pro Therapiezyklus empfohlen, was vier Durchstechflaschen Brentuximab Vedotin entspricht (1). Bei maximal 16 Behandlungstagen pro Jahr beträgt der Jahresverbrauch dieser Patientengruppe 2.880 mg. Bei durchschnittlich 10,3 Zyklen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.854 mg (DDD: 5,1 mg).

Tabelle 3-22: Berechnung des maximalen und durchschnittlichen Jahresverbrauchs

Bezeichnung	Verbrauch	Quelle
Durchschnittliches Körpergewicht in Deutschland (geschlechtsunabhängig): 76,3 kg		DESTATIS 2014 (5)
Empfohlene Dosis pro Zyklus: 1,8 mg/kg		Fachinformation ADCETRIS, Stand Dez. 2017 (1)
Dosis pro Zyklus für einen durchschnittlichen Patienten	137,34 mg	Eigene Berechnungen: 1,8 mg Brentuximab Vedotin * 76,3 kg
Durchschnittlicher Jahresverbrauch (durchschnittliche Anzahl von 10,3 Zyklen)	1414,60 mg	Eigene Berechnungen: 137,34 mg * 10,3 Zyklen
Maximaler Jahresverbrauch (maximale Anzahl von 16 Zyklen)	2.197,44 mg	Eigene Berechnungen: 137,34 mg * 16 Zyklen
DESTATIS: Statistisches Bundesamt Deutschland Referenz: eigene Berechnungen auf Grundlage von Fachinformation, Mikrozensus und ALCANZA-Studie (1, 2, 5)		

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

*Geben Sie in Tabelle 3-23 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 3-23: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Brentuximab Vedotin	3.856,99 € Brentuximab Vedotin [50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung] (PZN 9916870)	3.638,22 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Nicht zutreffend		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Alle Kostenangaben entstammen der WEBAPO<sup>®</sup> LAUER-Taxe mit Stand vom 15.11.2017 (6).

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 €

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen

Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 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 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Brentuximab Vedotin	CD30+ CTCL, nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung	Herstellung Zytostatika haltiger parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe	1	16 (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 <b>[EBM GOP 02101]</b>	1	16 (maximale Anzahl Leistungen pro Jahr)
		Infusionspauschale <b>[EBM GOP 86516]</b>	1 (Pro Quartal abrechenbar)	4 (maximale Anzahl Leistungen pro Jahr)
		Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren <b>[EBM 32122]</b>	1	16 (maximale Anzahl Leistungen pro Jahr)
		Überwachung Leberfunktion. GOT (ALT) <b>[EBM 32069]</b>	1	16 (maximale Anzahl Leistungen pro Jahr)
		Überwachung Leberfunktion. GPT (AST) <b>[EBM 32070]</b>	1	16 (maximale Anzahl Leistungen pro Jahr)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nicht zutreffend				
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CD30: Cluster of Differentiation 30; CTCL: Kutanes T-Zell-Lymphom; EBM: Einheitlicher Bewertungsmapstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 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 Monotherapie 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 4. Quartals 2017 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 71,00 € abrechnungsfähig (7).

Diese Leistung fällt einmal je Zyklus bis zu einer maximalen Anzahl an 16 Therapiezyklen 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 Minstdauer von 30 Minuten über die EBM Ziffer 02101 abgerechnet werden (8). Die Anzahl der EBM-Leistungen beträgt 1 x pro 21-tägigen Zyklus bis zu einer Gesamtzahl von 16 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 16 Zyklen pro Jahr.

3. Infusionstherapie. Intravasale Infusionstherapie mit Zytostatika

Die Verabreichung der intravenösen Therapie mit Brentuximab Vedotin soll entsprechend der Fachinformation durch einen Arzt oder eine Pflegekraft erfolgen. Diese Kosten werden durch die Leistung „Zuschlag zu den Kostenpauschalen 86510 und 86512 für die intrakavitäre zytostatische Tumortherapie gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante

Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“, einmal im Behandlungsfall, nur unter Angabe des/der verwendeten Medikaments/Medikamente berechnungsfähig angesetzt“ (EBM Gebührenordnungsposition GOP] 86516) (9).

Die Infusionspauschale gemäß der „Onkologie-Vereinbarung“ ist einmal je Behandlungsfall, d.h. viermal im Jahr, abrechenbar.

#### 4. 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 16-mal pro Patient im Jahr an.

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

Die Leberfunktion soll regelmäßig vor jeder Behandlung kontrolliert werden und während der Behandlung routinemäßig geprüft. Hierfür sollen die Spiegel der Alanine Aminotransferase (ALT) und Aspartase 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 einmal je Zyklus, bis zu einer maximalen Anzahl von 16 Zyklen im Jahr pro Patient an (11, 12).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 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 3-25: 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)	71 €
Verabreichung durch einen Arzt mindestens 60 Minuten und Überwachung während und nach der Infusion (je Zyklus)	16,53 €
Infusionspauschale (je Quartal)	255,65 €
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 €
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase Referenzen: KBV 2016/2017, GKV Spitzenverband 2014 (7-9, 11, 12)	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 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 (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 25. Februar 2016) Zuschläge für die Herstellung von maximal 71,00 € pro applikationsfertiger Zubereitung an (7). 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 Verabreichung der intravenösen Therapie mit Brentuximab Vedotin soll entsprechend der Fachinformation durch einen Arzt oder eine Pflegekraft erfolgen. Diese Kosten werden durch die Leistung „Zuschlag zu den Kostenpauschalen 86510 und 86512 für die intrakavitäre zytostatische Tumortherapie gemäß Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten („Onkologie-Vereinbarung“), einmal im Behandlungsfall, nur unter Angabe des/der verwendeten Medikaments/Medikamente berechnungsfähig

angesetzt“ (EBM Gebührenordnungsposition [GOP] 86516) (9). Die Kosten für die Überwachung während und nach der Infusion werden für eine Dauer von mindestens 60 Minuten berechnet und betragen 16,53€ pro Infusion (EBM GOP 02101) (8) 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).

*Geben Sie in Tabelle 3-26 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 3-24 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-25 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-17 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-18 (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.*

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

Tabelle 3-26: 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Brentuximab Vedotin	CD30+ CTCL, nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung	Herstellung Zytostatika haltiger parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe	Max. 1.136,00 € (max. 16 Zyklen)	53.392,00 € (Kosten für 47 Patienten in der GKV-Zielpopulation)
		Verabreichung unter Aufsicht eines in der Anwendung von Krebsmedikamenten erfahrenen Arztes und Überwachung während und nach der Infusion	Max. 264,48 € (max. 16 Zyklen)	12.430,56 € (Kosten für 47 Patienten in der GKV-Zielpopulation)
		Infusionspauschale	Max. 1.022,60 € (in 4 Quartalen)	48.062,20 € (Kosten für 47 Patienten in der GKV-Zielpopulation)
		Komplettes Blutbild vor jeder Verabreichung	Max. 17,60 € (max. 16 Zyklen)	827,20 € (Kosten für 47 Patienten in der GKV-Zielpopulation)
		Überprüfung der Leberfunktion zu Beginn der Behandlung (ALT)	Max. 4,00 € (max. 16 Zyklen)	188,00 € (Kosten für 47 Patienten in der GKV-Zielpopulation)
		Überprüfung der Leberfunktion zu Beginn der Behandlung (AST)	4,00 € (16 Zyklen)	188,00 € (Kosten für 47 Patienten in der GKV-Zielpopulation)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Nicht zutreffend				
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CD30: Cluster of Differentiation 30; CTCL: Kutaner T-Zell-Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				



### **3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten**

*Geben Sie in Tabelle 3-27 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 3-17, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-18) 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 3-27: 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 <sup>a</sup>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Brentuximab Vedotin	CD30+ CTCL, nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung	Max. 174.634,56 € (für maximal 16 Zyklen)	8.207.824,32 € (Kosten für 47 Patienten in der Zielpopulation) 6.461.478,72 € (Kosten für 37 Patienten; untere Spanne) 9.954.169,92 € (Kosten 57 Patienten obere Spanne)
	CD30+ CTCL, nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung	109.146,60 € (durchschnittliche Zyklenzahl i.H.v. 10 Zyklen)	5.129.890,20 € (47 Patienten und durchschnittliche Zyklenzahl i.H.v. 10 Zyklen) 4.038.424,20 € (Kosten für 37 Patienten; untere Spanne) 6.221.356,20 € (Kosten 57 Patienten; obere Spanne)
	Brentuximab Vedotin bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion	116.423,04 € (für max. 16 Zyklen und 1,2 mg/kg)	5.471.882,88 € (für max. 16 Zyklen und 1,2 mg/kg)
Brentuximab Vedotin plus zusätzlich notwendige GKV-Kosten	CD30+ CTCL, nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung	Max. 177.083,24 € (für maximal 16 Zyklen)	8.322.912,28 € (Kosten für 47 Patienten in der Zielpopulation) 6.552.079,88 € (Kosten für 37 Patienten untere Spanne) 10.093.744,68 € (Kosten 57 Patienten obere Spanne)

	CD30+ CTCL, nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung	110.804,85 € (durchschnittliche Zyklenzahl i.H.v. 10 Zyklen)	5.207.827,95 € (Durchschnittliche Zyklenzahl i.H.v. 10 Zyklen) (Kosten für 47 Patienten in der Zielpopulation) 4.099.779,45 € (Kosten für 37 Patienten untere Spanne) 6.315.876,45€ (Kosten für 57 Patienten obere Spanne)
	Brentuximab Vedotin bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion	118.871,72 € (für max. 16 Zyklen und 1,2 mg/kg)	5.586.907,84 € (für max. 16 Zyklen und 1,2 mg/kg)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
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 3-17, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-18 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Jahrestherapiekosten</p> <p>CD30: Cluster of Differentiation 30; CTCL: Kutaner T-Zell-Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>			

Die maximalen Jahrestherapiekosten für einen Patienten in der vorliegenden Indikation liegen bei 177.083,24 € für eine maximale Behandlungsdauer von 16 Zyklen Brentuximab Vedotin. Unter der Annahme, dass alle 47 Patienten der GKV-Zielpopulation die maximale Behandlungsdauer von 16 Zyklen erhalten, ergäben sich maximale Jahrestherapiekosten für die GKV in Höhe von 8.207.824,32 € 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.*

Es wird erwartet, dass in der Versorgungsrealität primär Patienten mit fortgeschrittenen oder hartnäckig rezidivierenden CTCL, die gegenüber anderen Therapien weitgehend resistent sind, Brentuximab Vedotin erhalten werden. Brentuximab Vedotin wird wahrscheinlich in der Regel nicht, wie in den vorstehenden Berechnungen angenommen, als systemische Zweitlinientherapie (das wäre der gemäß Zulassung früheste mögliche Zeitpunkt) sondern in der Regel erst in einer späteren systemischen Therapielinie eingesetzt werden. Ähnlich wie in der ALCANZ-Studie, in der Patienten vor der Anwendung von Brentuximab Vedotin mindestens zwei vorangegangene systemische Therapien erhalten haben (13). Durch diese spätere Anwendung ergibt sich eine Reduktion der tatsächlich mit Brentuximab Vedotin behandelten Patienten, deren Ausmaß sich jedoch mangels belastbarer Daten nur schwer quantifizieren lässt.

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

Weitere Begrenzungen der Anwendung von Brentuximab Vedotin relativ zur theoretisch möglichen maximalen Anwendung (44 Patienten á 16 Zyklen; Tabelle 3-27) resultieren aus Behandlungsabbrüchen und Toxizitäts-bedingten Dosierungsreduktionen. Die in der Versorgungsrealität zu erwartende Häufigkeit von Behandlungsabbrüchen und die tatsächlich applizierten Brentuximab Zyklen/Patient sowie die Effekte von Dosisreduktionen auf die pro Patient verabreichte mittlere Gesamtdosis lassen sich anhand der Ergebnisse der ALCANZA-Studie schätzen (14).

In ALCANZA erhielten die Patienten der Brentuximab Vedotin-Gruppe durchschnittlich 10,3 Behandlungszyklen. Die mittlere verabreichte Gesamtdosis/Patient betrug 1414,6 mg Brentuximab Vedotin, anstatt 2.197,44 mg bei einer maximalen Zyklen-Anzahl von 16 Therapiezyklen. Die Dosis liegt damit etwa 36 % unter der in Tabelle 3-22 angegebenen Verbrauch.

Es liegt keine Literatur bezüglich Patientenpräferenzen vor.

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

Unter der Annahme, dass in der Versorgungsrealität etwa 50 % der maximal infrage kommenden Patienten auch tatsächlich Brentuximab Vedotin erhalten und dass die Behandlung dieser Patienten wie in der ALCANZA-Studie erfolgt, ergeben sich für die GKV tatsächliche Jahrestherapiekosten von 2.642.919,43 Euro (8.207.824,32 € geteilt durch 2,

multipliziert mit 0,644 [35,6 %-ige Korrektur für die Dosis pro Zyklus gemäß ALCANZA-Studie].

### 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 15.11.2017 (6).
- Der ATC-Index wurde einer Publikation des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO) im AOK-Bundesverband entnommen (4).
- Das Körpergewicht eines durchschnittlichen deutschen Patienten wurden dem Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes entnommen (5).
- Die Angaben zur Berechnung der DDD wurden dem ATC-Index des WiDO entnommen und für verschiedene Wirkstärken berechnet (4).

- Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) wurde auf der Internetseite des GKV-Spitzenverbandes eingesehen (7).
- Der Einheitliche Bewertungsmaßstab sowie der Punktwert wurden auf der Internetseite der Kassenärztlichen Bundesvereinigung eingesehen (8, 10-12).
- Die Informationen zur Zusatzvereinbarung zur Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ wurde auf der Internetseite der Kassenärztlichen Bundesvereinigung eingesehen (9).
- Zulassungsbescheid der European Commission zu „ADCETRIS – Brentuximab Vedotin“ im vorliegenden Anwendungsgebiet (15).
- Jahresdurchschnittsverbrauch wurde aus der ALCANZA-Studie entnommen (13).

### 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: Dezember 2017. 2017.
2. Millennium Pharmaceuticals Inc (Takeda Global Research and Development - US). End of Text Tables and Figures; Clinical Study Report C25001; A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Brentuximab Vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. 2017.
3. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index, Code L0XC12 2017 [cited 2017 November 30]. Available from: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01XC12&showdescription=yes](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XC12&showdescription=yes).
4. 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; 2017.
5. Statistisches Bundesamt Deutschland. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit, Körpermaße der Bevölkerung - 2013 (Erschienen am 5. November 2014). 2014.[1-14 pp.]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermaesse.html> (Zugriff am 08.01.2018).
6. Lauer Fischer. Lauer-Taxe, WEBAPO® InfoSystem 2017 [cited 2017 November 6]. Available from: [https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen\\_lf/lauer\\_taxe\\_lf/webapo\\_infosystem\\_lf/webapo\\_infosystem.de.jsp](https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen_lf/lauer_taxe_lf/webapo_infosystem_lf/webapo_infosystem.de.jsp).

7. 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](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01092014.pdf).
8. Kassenärztliche Bundesvereinigung. EBM 02101, Infusionstherapie 2017 [cited 2017 November, 6]. Available from: [www.kbv.de/tools/ebm/html/02101\\_2900021000758766428608.html](http://www.kbv.de/tools/ebm/html/02101_2900021000758766428608.html).
9. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Vereinbarung über die qualifizierte ambulante Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte); zuletzt geändert am 18.11.2016, in Kraft getreten am 01.01.2017 2016 [updated 18.11.2016; cited 2017 Dezember, 6]. Available from: [http://www.kbv.de/media/sp/07\\_Onkologie.pdf](http://www.kbv.de/media/sp/07_Onkologie.pdf); letzter Zugriff 6.12.2017.
10. Kassenärztliche Bundesvereinigung. EBM, 32122; Mechanisierter vollständiger Blutstatus: KBV; 2017 [cited 2017 November, 6]. Available from: [http://www.kbv.de/tools/ebm/html/32122\\_2903117970076512738624.html](http://www.kbv.de/tools/ebm/html/32122_2903117970076512738624.html).
11. Kassenärztliche Bundesvereinigung. EBM 32069, GOT 2017 [cited 2017 November, 6]. Available from: [http://www.kbv.de/tools/ebm/html/32069\\_2902207586624937057600.html](http://www.kbv.de/tools/ebm/html/32069_2902207586624937057600.html).
12. Kassenärztliche Bundesvereinigung. EBM 32070, GPT 2017 [cited 2017 November, 6]. Available from: [http://www.kbv.de/tools/ebm/html/32070\\_2903128938551832927552.html](http://www.kbv.de/tools/ebm/html/32070_2903128938551832927552.html).
13. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*. 2017;390(10094):555-66.
14. Millennium Pharmaceuticals Inc (Takeda Global Research and Development - US). Clinical Study Report C25001, Body; A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Brentuximab Vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. 2017.
15. Europäische Kommission G. Adoption of COMMISSION IMPLEMENTING DECISION amending the conditional marketing authorisation granted by Decision C(2017)7613(final) for “ADCETRIS - Brentuximab vedotin”, an orphan medicinal product for human use; EU/1/12/794 - EMEA/H/C/2455/II/48 (15.12.2017). 2017.

### 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.*

*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).

### **Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals**

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

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

### **Infrastruktur**

Es liegen keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur vor.

### **Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

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

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

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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



eingeschränkter Leberfunktion sollten hinsichtlich auftretender Nebenwirkungen engmaschig überwacht werden (siehe Fachinformation Abschnitt 5.2).

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

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

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

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

#### Anpassung der Dosierung

##### *Neutropenie*

Wenn sich während der Behandlung eine Neutropenie entwickelt, sollte die Gabe der nächsten Dosis verzögert werden. Siehe Tabelle 3-28 unten für entsprechende Dosierungsempfehlungen (siehe auch Fachinformation Abschnitt 4.4).

Tabelle 3-28: Dosierungsempfehlungen bei Neutropenie

<b>Schweregrad der Neutropenie</b> (Anzeichen und Symptome [verkürzte Beschreibung nach CTCAE <sup>a</sup> ])	<b>Änderung des Dosierungsschemas</b>
Grad 1 (< LLN - 1500/mm <sup>3</sup> < LLN - 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l) oder Grad 2 (< 1500 - 1000/mm <sup>3</sup> < 1,5 - 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l)	Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten
Grad 3 (< 1.000 - 500/mm <sup>3</sup> < 1,0 - 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l) oder Grad 4 (< 500/mm <sup>3</sup> < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /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 <sup>b</sup> . 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.

<sup>a</sup>. 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.

<sup>b</sup>. Bei Patienten, die eine Lymphopenie Grad 3 oder Grad 4 entwickeln, kann die Behandlung ohne Unterbrechung fortgesetzt werden.

### *Periphere Neuropathie*

Die folgende Tabelle 3-29 enthält Dosierungsempfehlungen für den Fall, dass sich während der Behandlung eine periphere sensorische oder motorische Neuropathie entwickelt oder verschlechtert hat (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).

Tabelle 3-29: Dosierungsempfehlungen für den Fall, dass sich eine periphere sensorische oder motorische Neuropathie entwickelt oder verschlechtert

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

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

### *Ältere Patienten*

Auf der Grundlage populationspharmakokinetischer Analysen (siehe Fachinformation Abschnitt 5.2) und dem Sicherheitsprofil bei älteren Patienten, die dem erwachsener Patienten entsprechen, sind die Dosierungsempfehlungen für Patienten ab 65 Jahren dieselben wie bei Erwachsenen.

### *Kinder und Jugendliche*

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

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

### Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis ADCETRIS<sup>®</sup> wird über 30 Minuten infundiert.

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

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

## **Gegenanzeigen**

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

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

## **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Progressive multifokale Leukenzephalopathie

Bei mit Brentuximab Vedotin behandelten Patienten kann eine Reaktivierung des John Cunningham Virus (JCV) auftreten, die zu einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) und zum Tod führen kann. PML wurde bei Patienten berichtet, die diese Behandlung erhielten, nachdem sie zuvor mehrere andere Chemotherapien erhalten hatten. PML ist eine seltene demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems, die durch die Reaktivierung von 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 Brentuximab Vedotin sollte bei jedem Verdacht auf PML unterbrochen werden. Möglichkeiten zur Abklärung des PML-Verdachts schließen neurologische Untersuchung, Gadolinium-Kontrast-MRT des Gehirns und Liquor-PCR-Untersuchung auf JCV-DNA oder Gehirn-Biopsie mit Nachweis von JCV ein. Eine negative JCV-PCR schließt PML nicht aus. Zusätzliche Nachuntersuchungen können gerechtfertigt sein, wenn keine alternative Diagnose gestellt werden kann. Die Verabreichung der Brentuximab Vedotin Dosen muss dauerhaft eingestellt werden, wenn die Diagnose von PML bestätigt wird.

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

### Pankreatitis

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

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

Vedotin ausgesetzt werden. Wenn sich die Diagnose einer akuten Pankreatitis bestätigt, muss Brentuximab Vedotin abgesetzt werden.

### Pulmonale Toxizität

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

### Schwere Infektionen und opportunistische Infektionen

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

### Infusionsbedingte Reaktionen

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

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

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

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

### Tumorlyse-Syndrom

Unter Behandlung mit Brentuximab Vedotin wurden Fälle von Tumorlyse-Syndrom (TLS) berichtet. Bei Patienten mit rasch proliferierenden Tumoren und hoher Tumorlast besteht das

Risiko eines Tumorlyse-Syndroms. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht und entsprechend medizinisch behandelt werden. Die Behandlung von TLS kann eine forcierte Hydrierung, Überwachung der Nierenfunktion, Korrektur von Elektrolytstörungen, anti-hyperurikämische Therapie und eine unterstützende Behandlung umfassen.

#### Periphere Neuropathie

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

#### Hämatologische Toxizität

Unter Brentuximab Vedotin können Grad 3 oder Grad 4 Anämie, Thrombozytopenie und anhaltende ( $\geq 1$  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 Fachinformation Abschnitt 4.2).

#### Febrile Neutropenie

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

#### Stevens-Johnson-Syndrom und Toxisch epidermale Nekrolyse

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

#### Gastrointestinale Komplikationen

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

### Hepatotoxizität

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

### Hyperglykämie

In klinischen Studien wurden bei Patienten mit erhöhtem Body Mass Index (BMI) mit oder ohne Diabetes mellitus in der Anamnese über Fälle von Hyperglykämie berichtet. Allerdings sollten bei jedem Patienten, bei dem ein hyperglykämisches Ereignis auftritt, die Glukosewerte im Serum eng überwacht werden. Bei Bedarf sollte eine antidiabetische Behandlung verabreicht werden.

### Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion vor. Verfügbare Daten ergeben, dass die MMAE-Clearance möglicherweise bei schweren Nierenfunktionsstörungen, Leberfunktionsstörungen und durch niedrige Serum-Albumin-Konzentrationen beeinträchtigt werden könnte (siehe Fachinformation 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 Brentuximab Vedotin 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 Fachinformation Abschnitt 5.1).

#### Natriumgehalt der sonstigen Bestandteile

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

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

Die gleichzeitige Gabe von Brentuximab Vedotin mit Ketoconazol, einem starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitor, erhöhte die Exposition von dem Antimikrotubuli-Wirkstoff MMAE um rund 73 %, und beeinflusste die Plasma-Exposition von Brentuximab Vedotin nicht. Daher kann die gleichzeitige Gabe von Brentuximab Vedotin zusammen mit starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren dazu führen, dass die Häufigkeit von Neutropenie zunimmt. Wenn sich eine Neutropenie entwickelt, siehe Tabelle 3-28: Dosierungsempfehlungen für Neutropenie (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2).

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

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

von Arzneimitteln, die über CYP3A4-Enzyme metabolisiert werden, beeinflusst.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen in gebärfähigem Alter

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

#### Schwangerschaft

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

Brentuximab Vedotin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der potentielle Nutzen für die Mutter ist deutlich größer als das mögliche Risiko für den



Fötus. Wenn eine schwangere Frau behandelt werden muss, muss sie deutlich über das potenzielle Risiko für den Fötus hingewiesen werden.

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

### Stillzeit

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

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

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

### Fertilität

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

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

### **Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von ADCETRIS basiert auf den verfügbaren Daten klinischer Studien, dem Named Patient Programm (NPP) und bisherigen Erfahrungen nach der Markteinführung. Die Häufigkeiten der unten und in Tabelle 3-30 beschriebenen Nebenwirkungen wurden auf Basis der Daten von klinischen Studien bestimmt.

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 Fachinformation 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.

Schwere 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 Brentuximab Vedotin erhielten, zum Abbruch der Behandlung.

Die Sicherheitsdaten bei Patienten, die erneut mit ADCETRIS (SGN35-006, siehe Fachinformation 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 rezidiviertem 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 Fachinformation Abschnitt 5.1), entsprachen dem Sicherheitsprofil der zulassungsrelevanten klinischen Studien.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von ADCETRIS sind gemäß MedDRA-System nach Organklassen und dem bevorzugten Terminus aufgelistet (siehe Tabelle 3-30). Innerhalb der Systemorganklassen wird die Häufigkeit der Nebenwirkungen wie folgt klassifiziert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-30: Nebenwirkungen von ADCETRIS

Organklasse	Nebenwirkungen
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Sehr häufig	Infektion <sup>a</sup> , Infektion der oberen Atemwege
Häufig	Herpes zoster, Pneumonie, Herpes simplex, orale Candidiasis
Gelegentlich	Pneumonie durch Pneumocystis jiroveci, Staphylokokken-Bakteriämie, Cytomegalovirusinfektion oder Reaktivierung dieser Infektion, Sepsis/septischer Schock
Häufigkeit nicht bekannt	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Sehr häufig	Neutropenie
Häufig	Anämie, Thrombozytopenie
Gelegentlich	Febrile Neutropenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Gelegentlich	Anaphylaktische Reaktionen
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Häufig	Hyperglykämie
Gelegentlich	Tumorlyse-Syndrom
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig	Periphere sensorische Neuropathie, periphere motorische Neuropathie
Häufig	Schwindel
Gelegentlich	Demyelinisierende Polyneuropathie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	
Sehr häufig	Husten, Dyspnoe
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig	Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Verstopfung, Bauchschmerzen
Gelegentlich	Akute Pankreatitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Häufig	Erhöhte Alanin-Aminotransferase/Aspartat-Aminotransferase (ALT/AST)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr häufig	Hautausschlag <sup>a</sup> , Juckreiz
Häufig	Haarausfall
Gelegentlich	Stevens-Johnson-Syndrom/Toxisch epidermale Nekrolyse
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	
Sehr häufig	Arthralgie, Myalgie
Häufig	Rückenschmerzen

<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Sehr häufig	Müdigkeit, Fieber, infusionsbedingte Reaktionen <sup>a</sup>
Häufig	Schüttelfrost
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig	Gewichtsverlust

<sup>a</sup> Entspricht der Zusammenfassung der bevorzugten Begriffe.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Neutropenie*

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 ( $\geq 1$  Woche) Neutropenie entwickeln, wodurch sich das Risiko der Patienten für schwere Infektionen erhöhen kann. Febrile Neutropenie wurde bei weniger als 1 % der Patienten berichtet (siehe Fachinformation Abschnitt 4.2).

Bei Patienten in den Phase-2-Zulassungsstudien (SG035-0003 und 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  $\geq 7$  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.

#### *Schwere Infektionen und opportunistische Infektionen*

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.

#### *Periphere Neuropathie*

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 Dosisverringerng 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-Studien (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 Brentuximab Vedotin (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.

#### *Infusionsbedingte Reaktionen*

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

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

#### *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 waren im Vergleich zu Patienten, die temporär ADA-positiv bzw. niemals ADA-positiv waren.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut  
Paul-Ehrlich-Str. 51-59  
63225 Langen  
Tel: +49 6103 77 0  
Fax: +49 6103 77 1234  
Website: [www.pei.de](http://www.pei.de) anzuzeigen.

### **Überdosierung**

Es gibt kein bekanntes Antidot bei einer Überdosierung mit Brentuximab Vedotin. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient engmaschig auf Nebenwirkungen, vor allem Neutropenie, überwacht werden und eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).

### **Inkompatibilitäten**

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

### **Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre.

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

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 - 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

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

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

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

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

Die folgenden Angaben stammen aus dem EPAR Annex II zu Brentuximab Vedotin (ADCETRIS<sup>®</sup>) in der Version (2):

#### **Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch**

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

#### **Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

##### Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

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

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

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

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

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

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 3-31: Zusammenfassung des Risikomanagementplans (RMP Vers. 10,1 nach Tabelle Summary Table of Risk Minimization Measures)

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
<b>Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)</b>	<p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Bei mit Brentuximab Vedotin behandelten Patienten kann eine Reaktivierung des John Cunningham Virus (JCV) auftreten, die zu einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) und zum Tod führen kann. PML wurde bei Patienten berichtet, die diese Behandlung erhielten, nachdem sie zuvor mehrere andere Chemotherapien erhalten hatten. PML ist eine seltene demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems, die durch die Reaktivierung von latenter JCV verursacht wird und oft tödlich verläuft.</p> <p>Die Patienten sollten genau auf neue oder sich verschlechternde neurologische und kognitive Anzeichen oder Symptome für Verhaltensveränderungen, die möglicherweise auf eine PML hinweisen, überwacht werden. Die Verabreichung von Brentuximab Vedotin sollte bei jedem Verdacht auf PML unterbrochen werden. Möglichkeiten zur Abklärung des PML-Verdachts schließen neurologische Untersuchung, Gadolinium-Kontrast-MRT des Gehirns und Liquor-PCR-Untersuchung auf JCV-DNA oder Gehirn-Biopsie mit Nachweis von JCV ein. Eine negative JCV-PCR schließt PML nicht aus. Zusätzliche Nachuntersuchungen können gerechtfertigt sein, wenn keine alternative Diagnose gestellt werden kann. Die Verabreichung der Brentuximab Vedotin Dosen muss dauerhaft beendet werden, wenn die Diagnose von PML bestätigt wird.</p> <p>Der Arzt sollte insbesondere auf Symptome achten, die auf eine</p>	Keine



Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	PML hinweisen, und die der Patient möglicherweise nicht bemerkt (z. B. kognitive, neurologische oder psychiatrische Symptome).	
<b>Pulmonale Toxizität in Verbindung mit der gleichzeitigen Gabe von Bleomycin und Brentuximab Vedotin</b>	<p>FI, Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen;</p> <p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Die kombinierte Anwendung von Bleomycin und Brentuximab Vedotin verursacht pulmonale Toxizität und ist daher kontraindiziert.</p> <p>Es wurden Fälle von pulmonaler Toxizität, einschließlich Pneumonie, interstitieller Lungenerkrankung und akutem Atemnot-Syndrom (ARDS), einige mit tödlichem Verlauf, bei Patienten berichtet, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden. Obwohl ein kausaler Zusammenhang mit Brentuximab Vedotin nicht gesichert ist, kann das Risiko für eine pulmonale Toxizität nicht ausgeschlossen werden. Im Fall von neu auftretenden oder sich verstärkenden pulmonalen Symptomen (z. B. Husten, Dyspnoe), sollte umgehend eine diagnostische Einschätzung vorgenommen sowie eine angemessene Behandlung von Patienten eingeleitet werden. Es sollte erwogen werden die Dosierung von Brentuximab Vedotin während der Auswertung und bis zur symptomatischen Verbesserung beizubehalten.</p>	Keine
<b>Periphere Neuropathie (sensorisch und motorisch)</b>	<p>FI, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin kann eine sowohl sensorische als auch motorische periphere Neuropathie verursachen. Eine durch Brentuximab Vedotin ausgelöste periphere Neuropathie ist typischerweise eine Folge kumulativer Exposition zu diesem Arzneimittel und ist in den meisten Fällen reversibel.</p> <p>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).</p> <p>1.5</p> <p>In klinischen Studien trat bei 59 % der Patienten eine behandlungsbedürftige 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 Dosisverringerung und bei 17 %</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>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.</p> <p>Bei denjenigen Patienten, bei denen in den Phase-2-Zulassungsstudien (SG035-0003 und SG035-0004) und in den randomisierten Phase-3-Studien (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.</p> <p>Bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL oder sALCL, die erneut mit Brentuximab Vedotin (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.</p>	
<b>Neutropenie</b>	<p>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</p> <p>Wenn sich während der Behandlung eine Neutropenie entwickelt, sollte die Gabe der nächsten Dosis verzögert werden.</p> <p>Unter Brentuximab Vedotin kann eine verlängerte (<math>\geq 1</math> Woche) Neutropenie 3. oder 4. Grades auftreten. Vor jeder Gabe sollte bei den Patienten ein großes Blutbild bestimmt werden.</p> <p>Hinweise zum Auftreten einer Neutropenie 3. oder 4. Grades stehen in Abschnitt 4.2 der Fachinformation.</p> <p>In klinischen Studien führte Neutropenie bei 14 % der Patienten zu einer Dosisverzögerung. Neutropenie 3.Grades trat bei 13 % und 4. Grades bei 5 % der Patienten auf. Keine Patienten benötigten eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Behandlung aufgrund von Neutropenie.</p> <p>Unter dieser Behandlung kann sich eine schwere und länger anhaltende (<math>\geq 1</math> Woche) Neutropenie entwickeln, wodurch sich das Risiko der Patienten für schwere Infektionen erhöhen kann. Fälle von febriler Neutropenie in <math>&lt;1</math> % der Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). In der Phase-2-Population war die mittlere Dauer der Grad 3 oder Grad 4 Neutropenie beschränkt (1 Woche); 2 % der Patienten hatten eine Grad 4-Neutropenie, die <math>\geq 7</math> Tage dauerte. Weniger als die Hälfte der Patienten in der pivotalen Phase-2-Population mit Grad 3 oder Grad 4 Neutropenie wies zeitlich assoziierte Infektionen auf und die Mehrheit der zeitlich assoziierten Infektionen hatte einen Schweregrad von 1 oder 2.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
<b>Febrile Neutropenie</b>	<p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Unter Behandlung mit Brentuximab Vedotin wurden Fälle von febriler Neutropenie (Fieber unbekannter Ursache, ohne klinisch oder mikrobiologisch dokumentierter Infektion mit <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math> neutrophile Granulozyten, Fieber <math>\geq 38,5</math> °C; Ref. CTCAE v3) berichtet. Vor der Verabreichung jeder Dosis sollte ein komplettes Blutbild erstellt werden. Die Patienten sollten engmaschig auf Fieber überwacht werden und wenn sich eine febrile Neutropenie entwickelt, entsprechend dem besten medizinischen Verfahren behandelt werden.</p> <p>Fälle von febriler Neutropenie in <math>&lt; 1</math> % der Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation)</p>	Keine
<b>Thrombozytopenie</b>	<p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Unter Brentuximab Vedotin kann eine Grad 3 oder Grad 4 Thrombozytopenie auftreten. Vor der Verabreichung jeder Dosis sollte ein komplettes Blutbild erstellt werden.</p>	Keine
<b>Anämie</b>	<p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Unter Brentuximab Vedotin kann eine Grad 3 oder Grad 4 Anämie auftreten. Vor der Verabreichung jeder Dosis sollte ein komplettes Blutbild erstellt werden.</p>	Keine
<b>Infektion, einschließlich Bakteriämie / Sepsis / septischer Schock</b>	<p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Bei Patienten, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden, wurden schwere Infektionen wie Lungenentzündung, Staphylokokken-Bakteriämie, Sepsis/septischer Schock (inklusive tödlichen Ausgängen) und Herpes zoster berichtet. Die Patienten sollten während der Behandlung sorgfältig dahingehend überwacht werden, ob sich eine mögliche schwere und opportunistische Infektion entwickelt.</p> <p>In klinischen Studien traten schwerwiegende Infektionen bei 10 % der Patienten auf, Sepsis oder septischer Schock traten in <math>&lt; 1</math> % der Patienten auf.</p>	Keine
<b>Opportunistische Infektion</b>	<p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Bei Patienten, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden, wurden schwere opportunistische Infektionen wie <i>Pneumocystis-</i></p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p><i>jiroverci</i> Pneumonie und orale Candidiasis berichtet. Die Patienten sollten während der Behandlung sorgfältig dahingehend überwacht werden, ob sich eine mögliche schwere und opportunistische Infektion entwickelt.</p> <p>In klinischen Studien traten schwere Infektionen und opportunistische Infektionen in 10 % der Patienten auf. Die häufigsten opportunistischen Infektionen waren Herpes zoster und Herpes simplex.</p>	
<b>Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)</b>	<p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Es wurden Fälle von infusionsbedingten Sofort- und Spät-Reaktionen (IRR) sowie anaphylaktische Reaktionen berichtet. Die Patienten sollten während und nach der Infusion sorgfältig überwacht werden. Wenn eine anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Gabe von Brentuximab Vedotin sofort und endgültig abgebrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.</p> <p>Wenn eine IRR auftritt, muss die Infusion unterbrochen werden und geeignete medizinische Maßnahmen eingeleitet werden. Die Infusion kann nach Abklingen der Symptome wieder mit einer langsameren Geschwindigkeit begonnen werden. Patienten, bei denen bereits eine IRR aufgetreten war, sollten für die nachfolgenden Infusionen entsprechend prämediziert werden. Die Prämedikation kann Paracetamol, ein Antihistaminikum und ein Kortikosteroid enthalten. Bei Patienten mit Antikörper gegen Brentuximab Vedotin treten IRR häufiger und in schwererer Ausprägung auf.</p> <p>IRR wie Kopfschmerzen, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Erbrechen, Schüttelfrost, Übelkeit, Atemnot, Juckreiz und Husten wurden von 13 % der Patienten berichtet. Anaphylaktische Reaktionen wurden berichtet (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4). Die Symptome einer anaphylaktischen Reaktion können unter anderem Urtikaria, Angioödem, Hypotonie und Bronchospasmus umfassen, müssen sich aber nicht darauf beschränken.</p>	Keine
<b>Hyperglykämie</b>	<p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>In klinischen Studien wurden bei Patienten mit erhöhtem Body Mass Index (BMI) mit oder ohne Diabetes mellitus in der Anamnese über Fälle von Hyperglykämie berichtet. Allerdings sollten bei jedem Patienten, bei dem ein hyperglykämisches Ereignis auftritt, die Glukosewerte im Serum eng überwacht werden. Bei Bedarf sollte eine antidiabetische Behandlung verabreicht werden.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
<b>Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) / Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)</b>	<p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Unter Behandlung mit Brentuximab Vedotin wurden Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN) berichtet. Über tödliche Ausgänge wurde berichtet.</p> <p>Wenn ein SJS oder TEN auftritt, muss die Behandlung mit Brentuximab Vedotin abgebrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.</p>	Keine
<b>Tumorlyse-Syndrom (TLS)</b>	<p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Unter Behandlung mit Brentuximab Vedotin wurden Fälle von Tumorlyse-Syndrom (TLS) berichtet. Bei Patienten mit rasch proliferierenden Tumoren und hoher Tumorlast besteht das Risiko eines Tumorlyse-Syndroms. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht und entsprechend medizinisch behandelt werden. Die Behandlung von TLS kann eine forcierte Hydrierung, Überwachung der Nierenfunktion, Korrektur von Elektrolytstörungen, anti-hyperurikämische Therapie und eine unterstützende Behandlung umfassen.</p>	Keine
<b>Antikörper gegen die Behandlung</b>	<p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Es wurden Fälle von infusionsbedingten Sofort- und Spät-Reaktionen (IRR) sowie anaphylaktische Reaktionen berichtet. Die Patienten sollten während und nach der Infusion sorgfältig überwacht werden. Wenn eine anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Gabe von Brentuximab Vedotin sofort und endgültig abgebrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Die Symptome einer anaphylaktischen Reaktion können unter anderem Urtikaria, Angioödem, Hypotonie und Bronchospasmus umfassen, müssen sich aber nicht darauf beschränken.</p> <p>Wenn eine IRR auftritt, muss die Infusion unterbrochen werden und geeignete medizinische Maßnahmen eingeleitet werden. Die Infusion kann nach Abklingen der Symptome wieder mit einer langsameren Geschwindigkeit begonnen werden. Patienten, bei denen bereits eine IRR aufgetreten war, sollten für die nachfolgenden Infusionen entsprechend prämediziert werden. Die Prämedikation kann Paracetamol, ein Antihistaminikum und ein Kortikosteroid enthalten. Bei Patienten mit Antikörper gegen Brentuximab Vedotin treten IRR häufiger und in schwererer Ausprägung auf.</p> <p>IRR wie Kopfschmerzen, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Erbrechen, Schüttelfrost, Übelkeit, Atemnot, Juckreiz und Husten wurden von 13 % der Patienten berichtet.</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>Anaphylaktische Reaktionen wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Symptome einer anaphylaktischen Reaktion können unter anderem Urtikaria, Angioödem, Hypotonie und Bronchospasmus umfassen, müssen sich aber nicht darauf beschränken.</p> <p>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.</p>	
<b>Wichtige mögliche Risiken</b>		
<b>Akute Pankreatitis</b>	<p>FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung;  FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Bei Patienten, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden, wurde akute Pankreatitis beobachtet. Über Fälle mit tödlichem Ausgang wurde berichtet.</p> <p>Patienten sollen engmaschig hinsichtlich neu auftretender oder sich verschlimmernder Schmerzen im Abdomen kontrolliert werden. Diese Schmerzen könnten auf eine akute Pankreatitis hindeuten. Für die Abklärung am Patienten sollten körperliche Untersuchungen, Laboruntersuchungen auf Serumamylase und Serumlipase, und bildgebende Verfahren des Abdomens, solche wie Ultraschall und andere geeignete Untersuchungsmethoden, herangezogen werden. Bei Verdacht auf akute Pankreatitis sollte die Gabe von Brentuximab Vedotin ausgesetzt werden. Wenn sich die Diagnose einer akuten Pankreatitis bestätigt, muss Brentuximab Vedotin abgesetzt werden.</p>	Keine
<b>Hepatotoxizität</b>	<p>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</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> <p>Im Zusammenhang mit Brentuximab Vedotin wurde von einer Hepatotoxizität in Form von erhöhten Alanin-Aminotransferase-</p>	Keine

<b>Sicherheitsbedenken</b>	<b>Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)</b>	<b>Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung</b>
	(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.	
<b>Pulmonale Toxizität</b>	FI, Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen; FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen Die kombinierte Anwendung von Bleomycin und Brentuximab Vedotin ist kontraindiziert, da dies pulmonale Toxizität verursacht. Es wurden Fälle von pulmonaler Toxizität, einschließlich Pneumonie, interstitieller Lungenerkrankung und akutem Atemnot-Syndrom (ARDS), einige mit tödlichem Verlauf, bei Patienten berichtet, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden. Obwohl ein kausaler Zusammenhang mit Brentuximab Vedotin nicht gesichert ist, kann das Risiko für eine pulmonale Toxizität nicht ausgeschlossen werden. Im Fall von neu auftretenden oder sich verstärkenden pulmonalen Symptomen (z. B. Husten, Dyspnoe), sollte umgehend eine diagnostische Einschätzung vorgenommen sowie eine angemessene Behandlung von Patienten eingeleitet werden. Es sollte erwogen werden, die Dosierung von Brentuximab Vedotin während der Auswertung und bis zur symptomatischen Verbesserung beizubehalten.	Keine Angabe
<b>Gastrointestinale Komplikationen</b>	FI, Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; FI, Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen Gastrointestinale (GI) Komplikationen einschließlich gastrointestinaler Obstruktion, Ileus, Enterokolitis, neutropenische Kolitis, Erosionen, Geschwüre, Perforationen und Hämorrhagie, einige mit Todesfolge, wurden bei Patienten, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden, berichtet. Bei dem Auftreten von neuen oder sich verschlechternden GI-Symptomen sollte umgehend eine diagnostische Auswertung und eine entsprechende Behandlung durchgeführt werden.	Keine
<b>Reproduktions-toxizität</b>	FI, Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit FI, Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung mit Brentuximab Vedotin zwei zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Brentuximab Vedotin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt.	Keine

Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
	<p>Brentuximab Vedotin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der potentielle Nutzen für die Mutter ist deutlich größer als das mögliche Risiko für den Fötus. Wenn eine schwangere Frau behandelt werden muss, muss sie deutlich über das potenzielle Risiko für den Fötus hingewiesen werden.</p> <p>In präklinischen Studien verursachte die Behandlung mit Brentuximab Vedotin Hodentoxizität und kann möglicherweise die männliche Fertilität verändern. Es hat sich gezeigt, dass MMAE aneugenische Eigenschaften besitzt. Männern, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, wird empfohlen, vor der Behandlung Sperma-Proben einfrieren zu lassen. Männern, die mit diesem Medikament behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach der letzten Dosis kein Kind zu zeugen.</p> <p>Brentuximab Vedotin verursachte Embryo-fetale Letalität bei trächtigen weiblichen Ratten.</p> <p>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.</p> <p>In einem <i>In-vivo</i>-Knochenmark-Mikrokerntest bei Ratten wurde nachgewiesen, dass MMAE aneugenische Eigenschaften besitzt. Diese Ergebnisse waren konsistent mit der pharmakologischen Wirkung von MMAE auf den mitotischen Spindelapparat (Unterbrechung des Mikrotubuli-Netzes) in den Zellen.</p> <p>Die Auswirkungen von Brentuximab Vedotin auf die männliche und weibliche Fertilität wurden nicht im Menschen untersucht. Allerdings weisen die Ergebnisse von Toxizitätsstudien an Ratten, denen wiederholt Dosen von Brentuximab Vedotin verabreicht wurden, auf eine mögliche Beeinträchtigung der männlichen Fortpflanzungsfähigkeit und Fruchtbarkeit hin. Testikuläre Atrophie und Degeneration waren nach einer 16-wöchigen behandlungsfreien Phase teilweise reversibel.</p>	
<b>Thymusabbau (Kinder)</b>	<p>FI, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung; 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



Sicherheitsbedenken	Geplante Aktivitäten zur Pharmakovigilanz (Routine Risikominimierungs-Aktivitäten)	Geplante zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
<b>Wechselwirkung mit CYP3A4-Aktivität verändernden Arzneimitteln</b>	<p>FI, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen;</p> <p>FI, Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften</p> <p>Die gleichzeitige Gabe von Brentuximab Vedotin mit Ketoconazol, einem starken CYP3A4- und Pgp- Inhibitor, erhöhte die Exposition von dem Antimikrotubuli-Wirkstoff MMAE um rund 73 %, und beeinflusste die Plasma-Exposition von Brentuximab Vedotin nicht. Daher kann die gleichzeitige Gabe von Brentuximab Vedotin zusammen mit starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren dazu führen, dass die Häufigkeit von Neutropenie zunimmt. Wenn sich eine Neutropenie entwickelt, siehe Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für Neutropenie (siehe FI Abschnitt 4.2).</p> <p>Die gleichzeitige Gabe von Brentuximab Vedotin mit Rifampicin, einem starken CYP3A4-Induktor, veränderte die Plasma-Exposition von Brentuximab Vedotin nicht. Obwohl die PK-Daten nur begrenzt sind, scheint die gleichzeitige Gabe von Rifampicin zu einer reduzierten Plasma-Konzentrationen von nachweisbaren MMAE-Metaboliten zu führen. (FI Abschnitt 4.5).</p> <p>Die gleichzeitige Gabe von Midazolam, einem CYP3A4-Substrat, zusammen mit Brentuximab Vedotin beeinflusste den Metabolismus von Midazolam nicht. Daher ist nicht zu erwarten, dass Brentuximab Vedotin die Exposition von Arzneimitteln, die über CYP3A4-Enzyme metabolisiert werden, beeinflusst.</p> <p>MMAE ist ein Substrat von CYP3A4 und möglicherweise von CYP2D6. <i>In-vitro</i>-Daten deuten darauf hin, dass MMAE hauptsächlich durch Oxidation durch CYP3A4/5 metabolisiert wird. <i>In-vitro</i>-Studien mit menschlichen Leber-Mikrosomen deuten darauf hin, dass MMAE CYP3A4/5 nur in Konzentrationen hemmt, die deutlich über den bei der klinischen Anwendung erzielten Konzentrationen liegen. MMAE hemmt keine anderen Isoformen.</p> <p>MMAE induzierte in Primärkulturen von menschlichen Hepatozyten keine wichtigen CYP450-Enzyme.</p>	Keine
<b>Fehlende Informationen</b>		
<b>Sicherheit bei Kindern</b>	<p>FI, Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung;</p> <p>FI, Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften;</p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern (unter 18 Jahren) ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.</p> <p>In klinischen Studien mit Brentuximab Vedotin nahmen nicht genügend Patienten im Alter von unter 18 Jahren teil, um bestimmen zu können, ob sich ihr PK-Profil von erwachsenen Patienten unterscheidet.</p>	Keine

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

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

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

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

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

1. Takeda GmbH. Fachinformation ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Dezember 2017. 2017.
2. European Medicines Agency (EMA). Anhänge I, II, III und IV zum European Public Assessment Report (EPAR) zu ADCETRIS (Brentuximab Vedotin), dt. Version; Stand der Information: 27.07.2017. 2017.
3. Takeda GmbH. ADCETRIS® (Brentuximab Vedotin) for Injection Page, EU Risk Management Plan, Version 10.1 vom 24.08.2017. 2017. p. 1-757.