

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Brentuximab Vedotin

Dossierbewertung vom 16. April 2018

Datum des Amendments: 1. Juni 2018

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1.. Hintergrund.....	6
2.. Fragestellung.....	7
3.. Liste der verwendeten Quellen.....	7
4.. Ergebnisse.....	8
4.1 . Morbidität	8
4.2 . Lebensqualität	11
4.3 . Sicherheit.....	12
5.. Methodische Anmerkung und Bewertung	17
5.1 . Morbidität	17
5.2 . Lebensqualität	19
5.3 . Sicherheit.....	19
Referenzen	20

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:Ergebnisse zur maximalen Verbesserung und maximalen Verschlechterung der Hautveränderungen in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population	9
Tabelle 2:Komplettremission der kutanen Symptomatik in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population	10
Tabelle 3:Ergebnisse zur maximalen Verschlechterung der Domäne „Symptome“ des Skindex-29 in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population.....	11
Tabelle 4:Ergebnisse zu maximalen Veränderungen des Gesamtscores und der Domänen „Emotion“ und „Funktion“ des Skindex-29 in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population	12
Tabelle 5:Zusammenfassung der UE in der Sicherheitspopulation der Studie C25001 (ALCANZA).....	13
Tabelle 6:UE von besonderem Interesse in der Sicherheitspopulation der Studie C25001 (ALCANZA).....	15

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für UE des CTCAE-Grades ≥ 3 in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population	13
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population	14
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führte in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population	14
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für Periphere Neuropathie als UE von besonderem Interesse in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population	16
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für Periphere Neuropathie des CTCAE- Grades ≥ 3 als UE von besonderem Interesse in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population	16

Abkürzungsverzeichnis

CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTCL	kutanen T-Zell-Lymphom
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GRS	Global Response Score
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intent-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
LyP	lymphomatoide Papulose
MF	Mycosis fungoides
MID	Minimal Important Difference
MW	Mittelwert
mSWAT	modified severity weighted assessment tool
n.b.	nicht berechenbar
pcALCL	primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1. Hintergrund

Brentuximab Vedotin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Erwachsene Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung [4].

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 10. Januar 2018 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie C25001 (ALCANZA) für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximab Vedotin (SGN-35) im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes (Methotrexat oder Bexaroten) bei Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom.

Die Nutzenbewertung wurde am 16. April 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 22. Mai 2018 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Skindex-29

In der Studie C25001 (ALCANZA) wurde der Skindex-29 eingesetzt und Ergebnisse zur maximalen Verbesserung für die Domäne „Symptome“ in der Endpunktkategorie Morbidität in der Nutzenbewertung dargestellt. Für die Domänen „Funktion“ und „Emotion“ in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden die Analysen zur maximalen Verbesserung im schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Des Weiteren präsentiert der pU in der Stellungnahme entsprechende Untersuchungen zur maximalen Verschlechterung in den drei Domänen sowie des Gesamtscores des Skindex-29. Zur Einschätzung der klinischen Relevanz der Veränderungen über den Studienzeitraum legt der pU Berechnungen zu Hedges' g vor.

mSWAT (modified severity weighted assessment tool)

Die kutane Erkrankungslast wurde in der Studie C25001 (ALCANZA) durch den Studienarzt mittels mSWAT erhoben. Der mSWAT stellt einen gewichteten Score aus Hautveränderungen (Patches, Plaques und Tumoren) dar. In der Nutzenbewertung wurde das Instrument mSWAT als nicht ausreichend validiert angesehen und es war unklar, auf welcher Basis die Ableitung der Gewichte der Hautveränderungen für den mSWAT erfolgte.

Der pU legt im schriftlichen Stellungnahmeverfahren Informationen zur Ableitung der Gewichte der Hautveränderungen vor, die im mSWAT berücksichtigt werden. Zudem präsentiert der pU neue Analysen zu den ungewichteten Einzelkomponenten des mSWAT – Patches, Plaques und Tumoren – sowie Ergebnisse eines ungewichteten Scores der benannten Hautveränderungen.

Komplettremission der kutanen Symptomatik

Die Beurteilung des Ansprechens der Haut erfolgte mit Hilfe des Instruments mSWAT. Die Ergebnisse zum Ansprechen der Haut wurden aufgrund der Limitationen des Erhebungsinstruments mSWAT nicht in der Nutzenbewertung dargestellt. Der pU macht in der schriftlichen Stellungnahme deutlich, dass der Endpunkt „Komplettremission der Haut“ gesondert zu betrachten sei, da hier der komplette Rückgang der kutanen Symptomatik als Zielkriterium definiert wurde. Eine vollständige Remission der kutanen Erkrankungslast sei zudem unabhängig vom Messinstrument relevant.

Sicherheit

In der Studie C25001 (ALCANZA) unterschieden sich die Behandlungszeiten deutlich zwischen den beiden Studienarmen und waren unter der Therapie mit Brentuximab Vedotin deutlich länger als unter der Vergleichstherapie. Aus diesem Grund muss bei der Beurteilung der Sicherheitsendpunkte die Therapiedauer berücksichtigt werden. Vom pU wurden im Dossier relative Risiken ohne Berücksichtigung der Behandlungsdauer präsentiert, die in der Nutzenbewertung aufgrund potentieller Verzerrungen nicht dargestellt wurden. Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren legt der pU Überlebenszeitanalysen vor, die die unterschiedlichen Behandlungszeiten berücksichtigen.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine ergänzende Bewertung der im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens eingereichten Ergebnisse des Skindex-29, Ergebnisse des mSWAT sowie der ungewichteten Komponenten des mSWAT, der Komplettremission der kutanen Symptomatik und der Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen zu unerwünschten Ereignissen (UE).

2. Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 7. Mai 2018 durch den pU im schriftlichen Stellungnahmeverfahren eingereichten Daten und Analysen zu mSWAT, Komplettremission der kutanen Symptomatik, Skindex-29 und Sicherheit der bewertungsrelevanten Studie C25001 (ALCANZA) zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin bewertet.

3. Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Brentuximab Vedotin wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 7. Mai 2018 [7]
- Zusätzliche Analysen des pU für die Erstellung der schriftlichen Stellungnahme [8]
- Studienbericht [5] sowie Zusatzanalysen zum Studienbericht [6] und Modul 4 des Herstellerdossiers [3].

4. Ergebnisse

4.1 Morbidität

Kutane Symptomatik (Arzteinschätzung mittels mSWAT)

In der Studie C25001 (ALCANZA) wurde das Instrument mSWAT zur Einschätzung der kutanen Erkrankungslast eingesetzt. Wie in der Nutzenbewertung [1] dargelegt, wurde die Validität und Reliabilität des Instruments als unzureichend erachtet. Zur Güte des Instruments und dessen psychometrischen Eigenschaften wurden keine neuen Erkenntnisse durch den pU vorgelegt. In Bezug auf die Gewichtungsfaktoren legt der pU dar, dass diese auf einem internationalen Konsens dermatologischer Fachgesellschaften fußen [7]. Jedoch bleibt weiterhin unklar, auf welcher (evidenzbasierten) Grundlage diese Gewichtungsfaktoren abgeleitet wurden. Vor diesem Hintergrund bleibt die in der Nutzenbewertung beschriebene Einschätzung zur Güte des mSWAT bestehen und von der Darstellung der Ergebnisse des mSWAT wird im Amendment abgesehen.

Der pU legt zudem Auswertungen zu ungewichteten, relativen Anteilen der Hautveränderungen (Patch, Plaque, Tumor) der Körperoberfläche vor. Die Hautveränderungen wurden vom unverblindeten Studienarzt am jeweiligen Studienzentrum zu Baseline, zum Ende der Zyklen 3, 6, 9, 12 und zum Behandlungsende erhoben. Die Angabe erfolgte ungewichtet als prozentualer Anteil der Körperoberfläche (% BSA). Die Hautveränderungen waren folgendermaßen definiert:

- Patch: Läsion jeder Größe ohne Verhärtung oder signifikante Erhöhung gegenüber der umgebenden nicht involvierten Haut mit oder ohne Poikilodermie
- Plaque: erhöhte oder verhärtete Läsion jeder Größe; Verkrustung, Ulzeration oder Poikilodermie können vorliegen
- Tumor: solide oder noduläre Läsion mit Durchmesser ≥ 1 cm plus Nachweis tiefer Infiltration in die Haut und/oder vertikales Wachstum

Weitere Details zur Operationalisierung sind der Nutzenbewertung Tabelle 8, Seite 22 [1] zu entnehmen.

Die jeweiligen Hautveränderungen wurden separat ausgewertet und die Differenz der mittleren Veränderungen zwischen den Behandlungsgruppen berechnet. Zur Einschätzung der mittleren Differenz zieht der pU Hedges' g heran.

Ergebnisse zur maximalen Verbesserung und maximalen Verschlechterung der Hautveränderungen als Anteil der Körperoberfläche sind in Tabelle 1 dargestellt. Auf die Darstellung der ungewichteten Summe aller Hautveränderungen wurde verzichtet, da die Kombination von Hautveränderungen unterschiedlicher Prognose und Schwere als wenig aussagekräftig bzw. als nicht interpretierbar erachtet wird.

Die maximalen Veränderungen beziehen sich auf die mittlere Differenz zwischen Baseline und der maximalen Veränderung während der Behandlungszeit unter Interventions- bzw. Vergleichsmedikation. In die Analysen zur maximalen Veränderung der Hautveränderungen wurden alle Patienten einbezogen, die einen Baselinewert und mindestens eine Angabe während der Nachbeobachtung aufwiesen. Für 4 Patienten im Verumarm und für 4 bzw. 6 Patienten im Kontrollarm lagen keine Angaben zur maximalen Veränderung vor.

Zu Baseline waren die Hautveränderungen als Anteil der Körperoberfläche (% BSA) im Mittelwert kleiner bei Patienten, die der Therapie mit Brentuximab Vedotin zugeordnet wurden, als bei

Patienten, die die Vergleichsmedikation erhielten. Die maximalen Verbesserungen waren im Mittel bei Patienten unter Studienmedikation größer als bei Patienten, die die Vergleichstherapie einnahmen. Die Differenz der mittleren Verbesserungen wurde mittels Kovarianzanalyse adjustiert für Baselinewerte der Hautveränderungen berechnet. Für alle 3 Arten der Hautveränderungen zeigten sich numerische Vorteile zugunsten der Therapie mit Brentuximab Vedotin. Für Tumore war die Differenz der maximalen Verbesserung statistisch signifikant und zeigte zudem nach Hedges' g eine klinische Relevanz.

Die maximalen Verschlechterungen wurden ebenfalls analysiert. Hier waren die Verschlechterungen unter Vergleichstherapie im Mittel größer als unter Therapie mit Brentuximab Vedotin. Die Differenz der mittleren Verschlechterung wurde ebenfalls mittels Kovarianzanalyse adjustiert für Baselinewerte der Hautveränderungen berechnet. Für alle 3 Arten der Hautveränderungen zeigten sich auch hier numerische Vorteile zugunsten der Therapie mit Brentuximab Vedotin. Der Unterschied der mittleren Verschlechterungen zwischen den Studienarmen war für Plaques und Tumore statistisch signifikant. Eine klinische Relevanz dieses Unterschieds wurde für Tumoren, aber nicht für Plaques nach Hedges' g gezeigt.

Tabelle 1: Ergebnisse zur maximalen Verbesserung und maximalen Verschlechterung der Hautveränderungen in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population¹⁾

Studie C25001 (ALCANZA)	Brentuximab Vedotin (N=64)		Methotrexat oder Bexaroten (N=64)		Mittelwert-differenz ²⁾ [95%-KI]	Hedges' g [95%-KI]
	N	MW (SD)	N	MW (SD)		
Patch						
Baseline, % BSA ³⁾	61	13,8 (23,7)	59	15,6 (19,8)	-	-
Max. Verbesserung, % BSA ³⁾	61	7,8 (1,2)	59	7,1 (1,2)	0,66 [-2,65; 3,98]	0,07 [-0,29; 0,43]
Max. Verschlechterung, % BSA ³⁾	61	3,5 (1,5)	59	4,0 (1,5)	-0,48 [-4,66; 3,69]	-0,04 [-0,4; 0,32]
Plaque						
Baseline, % BSA ³⁾	61	9,2 (11,7)	60	13,5 (16,3)	-	-
Max. Verbesserung, % BSA ³⁾	61	6,9 (1,3)	60	4,7 (1,3)	2,2 [-1,5; 5,8]	0,21 [-0,15; 0,57]
Max. Verschlechterung, % BSA ³⁾	61	-0,1 (1,5)	60	4,6 (1,6)	-4,8 [-9,1; -0,4]	-0,39 [-0,75; -0,03]
Tumor						
Baseline, % BSA ³⁾	61	1,6 (2,3)	58	1,9 (3,6)	-	-
Max. Verbesserung, % BSA ³⁾	61	1,4 (0,2)	58	0,4 (0,2)	1,0 [0,4; 1,6]	0,59 [0,23; 0,96]
Max. Verschlechterung, % BSA ³⁾	61	-0,2 (0,4)	58	1,4 (0,4)	-1,6 [-2,6; -0,6]	-0,59 [-0,96; -0,22]

¹⁾ Die ITT-Population bezieht sich nicht auf die gesamte in der Studie randomisierte Studienpopulation. Es wurden 3 Personen (Brentuximab Vedotin: 2; Methotrexat oder Bexaroten: 1) mit nicht vorliegender CD30-Positivität ausgeschlossen.

²⁾ Kleinste Quadrate-Mittelwert

³⁾ Ungewichteter Rohwert

Abkürzungen: ITT: Intent-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung; BSA: body surface area – Körperoberfläche

Komplettremission der kutanen Symptomatik (Arzteinschätzung)

Die Komplettremission war definiert als eine vollständige Rückbildung aller Hautsymptome gemäß mSWAT. Diese Einschätzung wurde vom jeweiligen unverblindeten Studienarzt vorgenommen. Falls zum Zeitpunkt der Untersuchung Erytheme oder Pigmentveränderungen festgestellt wurden, so wurde durch eine Biopsie geklärt, ob eine Resterkrankung der Haut vorlag. Bei unklarem Befund wurde dies als Teilansprechen und nicht als Komplettremission der kutanen Symptomatik gewertet. Details zur Operationalisierung des mSWAT sind in der Nutzenbewertung Tabelle 8, Seite 22 [1] dargelegt.

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse zur Komplettremission der kutanen Symptomatik für die Gesamtpopulation der CTCL-Erkrankten als auch für Patienten der Entitäten Mycosis fungoides (MF) und primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom (pcALCL) dargestellt. Unter der Behandlung mit Brentuximab Vedotin zeigten insgesamt 17 Patienten eine Komplettremission der kutanen Symptomatik, während unter Vergleichstherapie dies nur bei einem Patienten zu beobachten war. Eine Komplettremission unter Behandlung von Brentuximab Vedotin erreichten statistisch signifikant mehr Patienten als unter Vergleichsmedikation.

Die Ergebnisse der Entitäten MF und pcALCL sind konsistent mit denen der Gesamtpopulation. Es zeigte sich bei den Patienten mit pcALCL ebenfalls ein statistisch signifikanter Effekt für das Auftreten einer Komplettremission unter Behandlung von Brentuximab im Vergleich zur Vergleichstherapie. Für Patienten mit MF konnte der Risikoschätzer nicht berechnet werden, da in der Vergleichsgruppe keine Patienten mit einer Komplettremission während der Behandlungsphase auftraten.

Tabelle 2: Komplettremission der kutanen Symptomatik in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population¹⁾

Studie C25001 (ALCANZA)	Brentuximab Vedotin	Methotrexat oder Bexaroten
Gesamtpopulation, n	64	64
Komplettremission der Haut, n (%)	17 (26,6)	1 (1,6)
Relatives Risiko [95%-KI]	17 [2,33; 124]	
p-Wert ²⁾	< 0,001	
MF, n	48	49
Komplettremission der Haut, n (%)	8 (16,7)	0
Relatives Risiko [95%-KI]	n.b. ³⁾	
p-Wert	n.b. ³⁾	
pcALCL, n	16	15
Komplettremission der Haut, n (%)	9 (56,3)	1 (6,7)
Relatives Risiko [95%-KI] ⁴⁾	8,44 [1,21; 58,8]	
p-Wert ^{2),4)}	0,004	

¹⁾ Die ITT-Population bezieht sich nicht auf die gesamte in der Studie randomisierte Studienpopulation. Es wurden 3 Personen (Brentuximab Vedotin: 2; Methotrexat oder Bexaroten: 1) mit nicht vorliegender CD30-Positivität ausgeschlossen.

²⁾ Der p-Wert wurde mittels Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test berechnet.

³⁾ Das Relative Risiko und der zugehörige p-Wert können nicht berechnet werden, da im Vergleichsarm keine Patienten eine Komplettremission der Haut während der Behandlungsphase aufwiesen.

⁴⁾ Relatives Risiko und 95%-KI sowie p-Wert wurden mithilfe des Review Managers (Version 5.2) basierend auf den Angaben des pU für das Amendment berechnet.

Abkürzungen: ITT: Intent-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MF: Mycosis fungoides; pcALCL: primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom, n.b.: nicht berechenbar

Kutane Symptomatik (Patienteneinschätzung durch Domäne „Symptome“ des Skindex-29)

Die maximale Verschlechterung der Hautsymptomatik ist in Tabelle 3 dargestellt. Die Scores der Domäne „Symptome“ zu Baseline zeigten kaum Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Mittelwerte der maximalen Verschlechterung während der Behandlungsphase unterschieden sich zwischen den Studienarmen. Die Differenz war statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit Brentuximab Vedotin, jedoch nicht klinisch relevant basierend auf Hedges' g.

Tabelle 3: Ergebnisse zur maximalen Verschlechterung der Domäne „Symptome“⁽¹⁾ des Skindex-29 in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population⁽²⁾

Studie C25001 (ALCANZA)	Brentuximab Vedotin (N=64)	Methotrexat oder Bexaroten (N=64)	Mittelwert-differenz [95%-KI]	Hedges' g [95%-KI]
Baseline ⁽³⁾ , n (%) MW (SD)	61 (95) 57,47 (23,37)	57 (89) 55,10 (21,10)	-	
Maximaler Anstieg, n (%) MW (SD)	58 (91) 1,83 (19,22)	54 (84) 7,42 (16,30)	-5,5 [-12,0; -1,0]	-0,30 [-0,67; 0,06]

¹⁾ Höhere Scores spiegeln eine stärkere Hautsymptomatik wider.

²⁾ Die ITT-Population bezieht sich nicht auf die gesamte in der Studie randomisierte Studienpopulation. Es wurden 3 Personen (Brentuximab Vedotin: 2; Methotrexat oder Bexaroten: 1) mit nicht vorliegender CD30-Positivität ausgeschlossen.

³⁾ Definiert als die Erhebung, die vor und am nächsten zum Beginn der Studienmedikation erfolgte.

Abkürzungen: ITT: Intent-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung

4.2 Lebensqualität

Skindex-29

Untersuchungen zu Auswirkungen auf die krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität sind in Tabelle 4 dargestellt. Zu Baseline unterschieden sich die Scorewerte des Gesamtscores und der Domänen „Emotion“ und „Funktion“ kaum zwischen den Studienarmen.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbesserte sich im Mittelwert stärker bei Patienten unter Behandlung mit Brentuximab Vedotin als bei Patienten unter Vergleichsmedikation, was sich in einer stärkeren maximalen Reduktion der Scores im Verum- als im Vergleichsarm zeigte. Der Unterschied der mittleren Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist für den Gesamtscore als auch in den Domänen „Emotion“ und „Funktion“ statistisch signifikant zugunsten der Therapie mit Brentuximab Vedotin. Dieser Unterschied ist für die Domäne „Emotion“ und für den Gesamtscore beurteilt nach Hedges' g als klinisch relevant anzusehen. In der Domäne „Funktion“ ist die Differenz der mittleren Verbesserungen zwischen den Studienarmen nach Hedges' g als nicht klinisch relevant einzuschätzen, da die obere Grenze des 95%-KI die Irrelevanzschwelle von 0,2 umfasst.

Maximale Verschlechterungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden ebenfalls untersucht und zeigten sich als Anstiege der Scores. Die maximalen Anstiege während der Behandlungsphase waren im Mittelwert höher unter Vergleichsmedikation als unter der Behandlung von Brentuximab Vedotin. Unterschiede der mittleren Verschlechterungen zwischen den Behandlungsgruppen waren weder statistisch signifikant noch klinisch relevant.

Tabelle 4: Ergebnisse zu maximalen Veränderungen des Gesamtscores¹⁾ und der Domänen „Emotion“¹⁾ und „Funktion“¹⁾ des Skindex-29 in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population²⁾

Studie C25001 (ALCANZA)	Brentuximab Vedotin (N=64)	Methotrexat oder Bexaroten (N=64)	Mittelwert-differenz [95%-KI]	Hedges' g [95% KI]
Gesamtscore				
Baseline ³⁾ , n (%) MW (SD)	61 (95) 49,84 (22,03)	57 (89) 47,91 (20,04)	-	
Maximale Reduktion, n (%) MW (SD)	58 (91) -22,09 (22,55)	54 (84) -7,02 (14,61)	-14,9 [-21,7; -8,1]	-0,76 [-1,14; -0,39]
Maximaler Anstieg, n (%) MW (SD)	58 (91) -0,54 (13,04)	54 (84) 4,52 (14,61)	-4,9 [-10,1; 0,2]	-0,35 [-0,72; 0,01]
Domäne „Emotion“				
Baseline ³⁾ , n (%) MW (SD)	62 (97) 49,47 (22,73)	59 (92) 45,76 (22,87)		
Maximale Reduktion, n (%) MW (SD)	59 (92) -23,13 (21,87)	56 (88) -7,73 (15,34)	-14,8 [-21,5; -8,0]	-0,79 [-1,16; -0,42]
Maximaler Anstieg, n (%) MW (SD)	59 (92) -1,42 (12,58)	56 (88) 3,62 (14,98)	-4,6 [-9,7; 0,5]	-0,35 [-0,71; 0,01]
Domäne „Funktion“				
Baseline ³⁾ , n (%) MW (SD)	62 (97) 42,28 (25,94)	59 (92) 40,39 (24,99)		
Maximale Reduktion, n (%) MW (SD)	59 (92) -18,22 (23,03)	56 (88) -6,50 (17,25)	-11,5 [-18,6; -4,3]	-0,56 [-0,92; -0,19]
Maximaler Anstieg, n (%) MW (SD)	59 (92) 3,11 (12,74)	56 (88) 5,02 (17,16)	-1,7 [-7,2; 3,9]	-0,12 [-0,48; 0,23]

¹⁾ Höhere Scores spiegeln eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität wider.

²⁾ Die ITT-Population bezieht sich nicht auf die gesamte in der Studie randomisierte Studienpopulation. Es wurden 3 Personen (Brentuximab Vedotin: 2; Methotrexat oder Bexaroten: 1) mit nicht vorliegender CD30-Positivität ausgeschlossen.

³⁾ Definiert als die Erhebung, die vor und am nächsten zum Beginn der Studienmedikation erfolgte.

Abkürzungen: ITT: Intent-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung

4.3 Sicherheit

Die mittlere Behandlungszeit zwischen den Studienarmen unterschied sich deutlich und belief sich bei der Therapie mit Brentuximab Vedotin im Mittel auf 229,1 Tage bzw. 10,3 Zyklen, mit Bexaroten auf 140 Tage bzw. 6,8 Zyklen und mit Methotrexat auf 98,6 Tage bzw. 4,8 Zyklen. Bei Berücksichtigung der Behandlungszeiten zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Auftreten von UE des CTCAE-Grades ≥ 3 , SUE oder UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (Tabelle 5).

Tabelle 5: Zusammenfassung der UE in der Sicherheitspopulation der Studie C25001 (ALCANZA)

Patienten mit mindestens einem ...	Brentuximab Vedotin (N=66) n (%)	Methotrexat oder Bexaroten (N=62) n (%)	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert ¹⁾
UE	63 (95)	56 (90)	. ²⁾
UE des CTCAE-Grades ≥ 3	27 (41)	29 (47)	0,69 [0,40; 1,17] 0,16
SUE	19 (29)	18 (29)	0,74 [0,38; 1,43] 0,37
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	16 (24)	5 (8)	1,9 [0,69; 5,41] 0,20

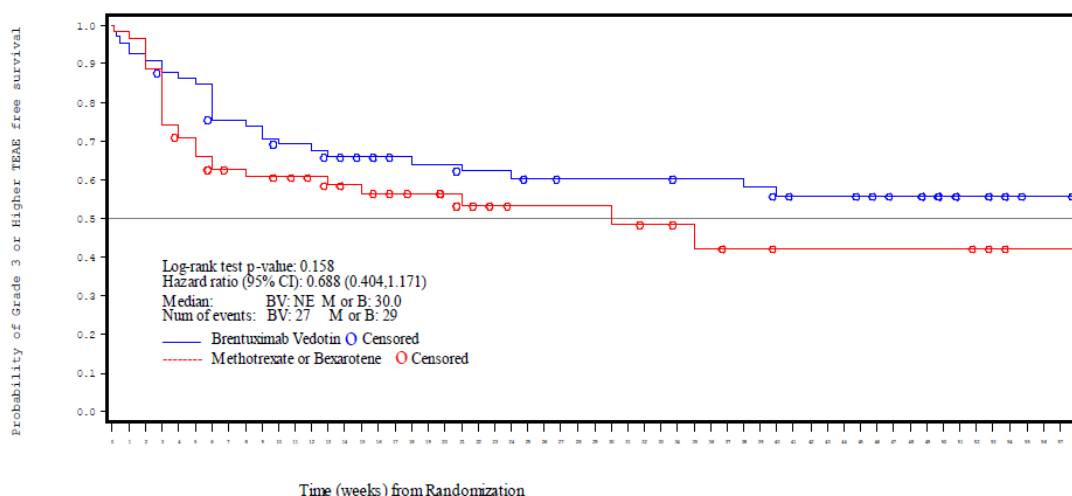
1) P-Wert mittels Log-Rank-Test berechnet.

2) Patientenrelevanz nicht eindeutig beurteilbar.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se

Die jeweiligen Kaplan-Meier-Kurven sind in den Abbildungen 1 bis 3 dargestellt. Die Kurven divergieren im Verlauf der Studie und zeigen keine Überschneidungen.

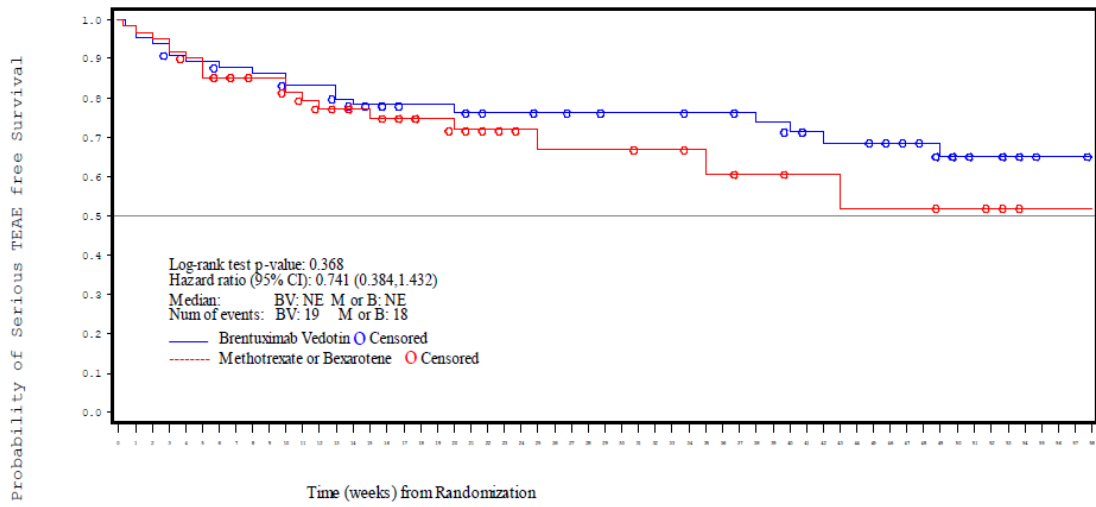
Figure 35.1.4.3.2A
Kaplan-Meier Plot of Time to First Onset of Treatment-Emergent Grade 3 or Higher Adverse Events
Safety Population



Number of patients at risk	
Brentuximab Vedotin	66 61 60 57 56 55 48 48 47 45 43 43 42 40 39 38 36 35 34 34 34 32 32 32 31 29 29 28 28 28 28 28 27 27 27 26 26 24 23 23 23 23 22 21 20 20 17 10 6 6 4 2 1 1 1
Methotrexate or Bexarotene	62 60 55 46 43 40 34 33 32 32 31 30 29 27 25 24 23 22 21 21 18 15 14 12 11 11 11 11 11 10 10 9 9 8 7 7 5 5 5 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 4 3 2 1 1 1 1 1

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für UE des CTCAE-Grades ≥ 3 in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population

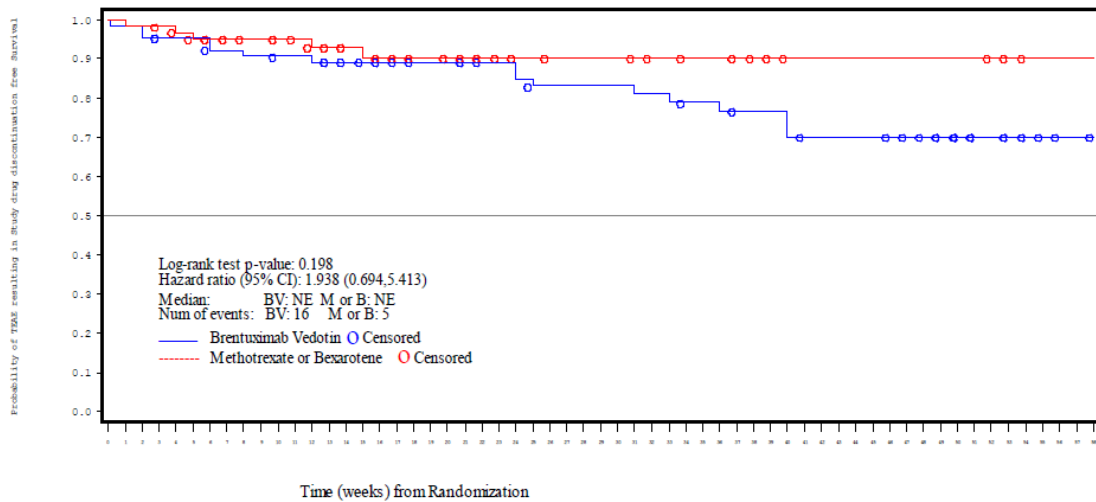
Figure 35.1.4.3.3A
Kaplan-Meier Plot of Time to First Onset of Treatment-Emergent Serious Adverse Events
Safety Population



Number of patients at risk	
Brentuximab Vedotin	66 63 62 59 58 58 56 56 55 55 55 51 51 51 48 46 45 43 42 42 42 41 39 38 38 38 36 35 35 34 34 34 34 33 33 33 33 31 30 30 27 25 24 24 23 22 21 20 16 10 7 7 4 2 1 1 1
Methotrexate or Bexarotene	62 60 59 57 55 52 49 46 44 44 40 38 36 35 32 31 30 28 25 25 22 20 18 16 14 13 13 13 13 13 12 12 12 11 10 10 8 8 7 7 7 6 6 6 6 6 6 5 5 4 3 2 2 2 2 2

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population

Figure 35.1.4.3.5A
Kaplan-Meier Plot of Time to First Onset of Treatment-Emergent Adverse Events Resulting in Study Drug Discontinuation
Safety Population
Subgroup: Baseline Skin Tumor Score = 0



Number of patients at risk	
Brentuximab Vedotin	66 65 63 61 61 61 58 58 57 57 56 56 55 53 52 51 49 48 47 47 47 45 44 44 42 40 40 40 40 40 39 39 38 37 37 36 34 34 34 31 30 30 30 30 29 28 27 24 14 9 9 6 4 3 2 2 1
Methotrexate or Bexarotene	62 61 61 60 58 56 52 49 47 47 44 43 40 38 35 34 32 30 28 28 25 23 20 18 16 16 15 15 15 15 15 14 13 13 12 12 12 10 9 7 6 6 6 6 6 6 6 6 6 6 5 3 2 2 2 2 2

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führte, in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population

Für ausgewählte UE von besonderem Interesse wurden ebenfalls Überlebenszeitanalysen durchgeführt (Tabelle 6). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für das Auftreten von peripheren Neuropathien (PN) zuungunsten der Therapie mit Brentuximab mit einem Hazard Ratio HR=12,19 und korrespondierendem 95%-KI von 4,37 bis 33,95. Unter Einnahme von Brentuximab traten 44 Ereignisse von PN auf und die mediane Nachbeobachtungszeit bis zum Auftreten der PN betrug 16 Wochen (Abbildung 4). Unter Vergleichstherapie traten insgesamt 4 Ereignisse auf und die mediane Nachbeobachtungszeit wurde nicht erreicht. Ereignisse PN des CTCAE-Grades ≥ 3 mit insgesamt 6 Fällen traten nur unter Therapie mit Brentuximab Vedotin auf und wurden unter Vergleichsmedikation nicht beobachtet (Abbildung 5).

Neutropenie- und Neutropenieereignisse des CTCAE-Grades ≥ 3 wurden ähnlich oft in beiden Studienarmen beobachtet. Die Überlebenszeitanalysen zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Verum- und Vergleichsgruppe. Abweichende Laborparameter wurden jedoch nicht systematisch, sondern nach Ermessen des Studienarztes erfasst, so dass eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann (siehe Tabelle 10 Nutzenbewertung [1]).

Tabelle 6: UE von besonderem Interesse in der Sicherheitspopulation der Studie C25001 (ALCANZA)

Patienten mit mindestens einem Ereignis...	Brentuximab Vedotin (N=66) n (%)	Methotrexat oder Bexaroten (N=62) n (%)	Hazard Ratio [95%-KI] p-Wert¹⁾
Periphere Neuropathie	44 (67)	4 (7)	12,19 [4,37; 33,95] < 0,001
Periphere Neuropathie des CTCAE-Grades ≥ 3	6 (9)	0 (0)	n.b. 0,05
Neutropenie	6 (9)	4 (6)	1,17 [0,33; 4,23] 0,81
Neutropenie des CTCAE-Grades ≥ 3	3 (5)	2 (3)	1,13 [0,19; 6,89] 0,90

¹⁾ P-Wert mittels Log-Rank-Test berechnet

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall, n.b.: nicht berechenbar

Figure 35.2.4.3.6
Kaplan-Meier Plot of Time to First Onset of Treatment-Emergent Peripheral neuropathy (SMQ) Events
Safety Population

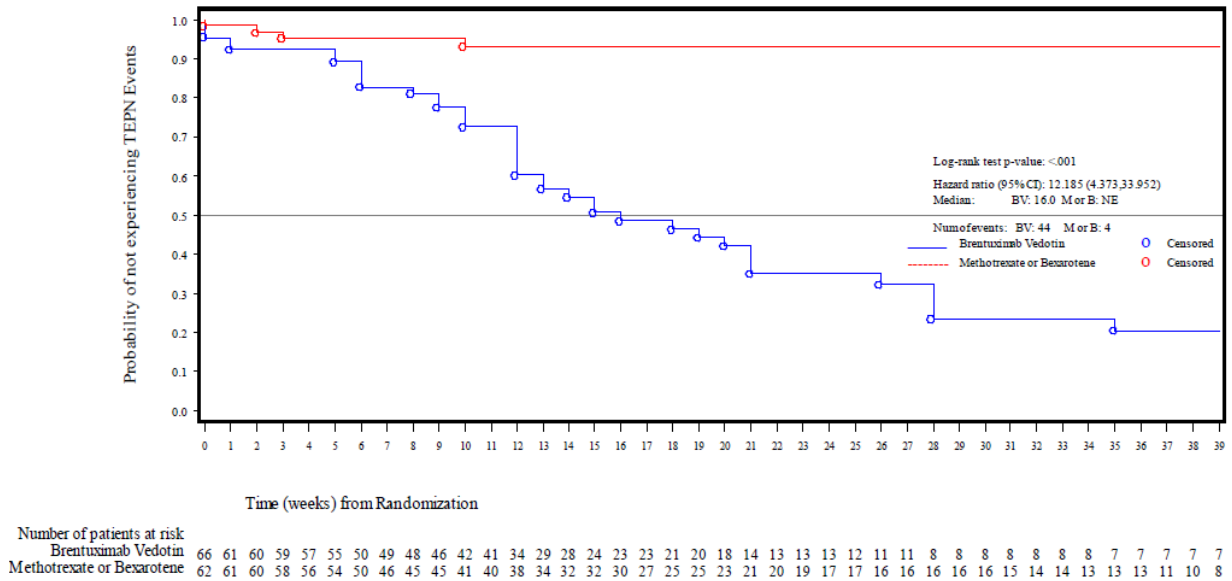


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für periphere Neuropathie als UE von besonderem Interesse in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population

Figure 35.1.4.3.7
Kaplan-Meier Plot of Time to First Onset of Treatment-Emergent Grade 3 or Higher Peripheral neuropathy (SMQ) events
Safety Population

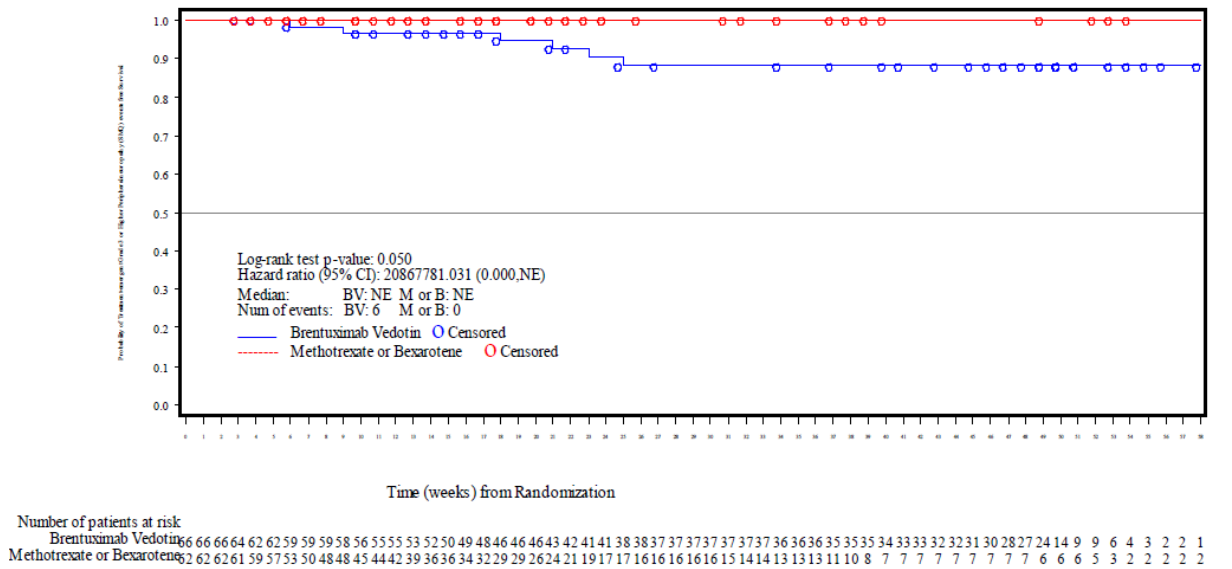


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für periphere Neuropathie des CTCAE- Grades ≥ 3 als UE von besonderem Interesse in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population

5. Methodische Anmerkung und Bewertung

5.1 Morbidität

Kutane Symptomatik (Arzteinschätzung mittels mSWAT)

In der Studie C25001 (ALCANZA) wurde das Instrument mSWAT zur Einschätzung der kutanen Erkrankungslast eingesetzt. Wie in der Nutzenbewertung [1] dargelegt, wurde die Validität und Reliabilität des Instruments als unzureichend erachtet. Zur Güte des mSWAT und dessen psychometrischen Eigenschaften wurden keine neuen Erkenntnisse durch den pU vorgelegt. Der pU bezieht sich auf eine Publikation von Stevens et al. 2002 [2], in der eine andere Version des Instruments, der SWAT, untersucht wurde. Unterschiede zum mSWAT bestehen in den Gewichtungsfaktoren der einbezogenen Hautveränderungen als auch in der Methodik zur Berechnung der Gesamtkörperoberfläche. In der Studie werden Patienten mit MF untersucht, die zwischen 1984 und 1995 in einer Spezialklinik in den USA behandelt wurden. Weitere Patientencharakteristika wie demographische Angaben, krankheitsspezifische Informationen oder Vortherapien wurden nicht dargestellt. Die Änderungssensitivität und die Korrelation des SWAT mit PGA (Physician Global Assessment) werden untersucht. Untersuchungen zur Reliabilität fehlen. Die Auswahl der Hautveränderungen und die Rationale, verschiedene Hautveränderungen unterschiedlicher Prognose in einem Score zu vereinen, ist nicht nachvollziehbar dargelegt. Vor diesem Hintergrund wird der SWAT als nicht ausreichend valides und reliables Instrument zur Fremdbeurteilung der kutanen Symptomatik eingeschätzt. Darüber hinaus ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der psychometrischen Eigenschaften des SWAT auf den mSWAT unklar. In Bezug auf die Gewichtungsfaktoren des mSWAT legt der pU dar, dass diese auf einem internationalen Konsens dermatologischer Fachgesellschaften fußen [7]. Jedoch bleibt weiterhin offen, auf welcher (evidenzbasierten) Grundlage diese Gewichtungsfaktoren abgeleitet wurden. In der Gesamtschau bleibt die in der Nutzenbewertung beschriebene Einschätzung zur Güte des mSWAT bestehen und Ergebnisse wurden im Amendment nicht berücksichtigt

Neben Ergebnissen des mSWAT wurden Ergebnisse zu maximalen Veränderungen der einzelnen Hautveränderungen (Patch, Plaque und Tumor) als Prozent der Körperoberfläche (% BSA) vorgelegt. Hier zeigten sich unter Behandlung mit Brentuximab Vedotin statistisch signifikante und klinisch relevante Unterschiede in der maximalen Verbesserung und Verschlechterung der Tumore als % BSA im Vergleich zur Kontrollmedikation. Für Plaques ergab sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied in der maximalen Verschlechterung während der Behandlungsphase, jedoch war dieser Unterschied nach Hedges' g nicht klinisch relevant. Alle Unterschiede fielen zugunsten der Behandlung mit Brentuximab Vedotin aus. Zu Baseline zeigten Patienten, die der Vergleichsmedikation zugeordnet wurden, eine stärkere kutane Symptomatik als Patienten, die das Verum erhielten. Diese Unterschiede wurden in der Kovarianzanalyse zur Berechnung der Unterschiede der maximalen Veränderungen berücksichtigt.

Einschränkend ist anzumerken, dass die Erhebung nicht verblindet erfolgte und somit die Ergebnisse einem hohen Verzerrungspotential unterliegen. Sensitivitätsanalysen anhand der Einschätzung eines unabhängigen Reviewkomitees liegen nicht vor. Die Einschätzung zur Größe der Hautveränderungen erfolgte durch den jeweiligen Studienarzt, der – sofern möglich – über die gesamte Nachbeobachtungszeit die Evaluation vornahm. Dadurch konnte die Variation durch Interrater-Variabilität minimiert werden. Allerdings ist unklar, inwiefern sich das Wissen um die Zuteilung zur Studienmedikation auf die Einschätzung der Hautveränderungen ausgewirkt hat.

Darüber hinaus liegen keine Informationen zur Lokalisation der Hautveränderungen vor und Fotodokumentationen wurden lediglich von ausgewählten Patienten zur Verfügung gestellt.

Wie bereits in der Nutzenbewertung angemerkt, könnte eine Verzerrung der Ergebnisse durch unterschiedlich lange Behandlungszeiten zwischen den Studienarmen vorliegen. Patienten unter Therapie mit Brentuximab Vedotin wiesen eine längere Behandlungszeit auf als Patienten unter Kontrollmedikation. Demnach hatten Patienten im Verumarm eine größere Chance, eine Veränderung der kutanen Symptomatik zu zeigen. Diese potentielle Verzerrung fiel bei der maximalen Verbesserung der kutanen Symptomatik zugunsten und bei der maximalen Verschlechterung zuungunsten der Therapie mit Brentuximab Vedotin aus.

Positiv hervorzuheben ist, dass das Studienpersonal vor Beginn der Studie hinsichtlich der Erhebung der kutanen Erkrankungslast geschult wurde, dass vorab Definitionen zur gegenseitigen Abgrenzung der einzelnen Hautveränderungen vorgenommen wurden und dass klare Anweisungen zur Einschätzung der kutanen Symptomatik inkl. standardisierter Ausfüllbögen in allen Studienzentren zur Verfügung standen.

Komplettremission der kutanen Symptomatik (Arzteinschätzung)

Unter Behandlung von Brentuximab Vedotin zeigten statistisch signifikant mehr Patienten eine Komplettremission der kutanen Symptomatik als unter Behandlung mit der Kontrollmedikation. Dieses Ergebnis zeigte sich in beiden untersuchten CTCL-Entitäten MF und pcALCL.

Die Einschätzung erfolgte durch den unverblindeten Studienarzt, so dass die Ergebnisse einem hohen Verzerrungspotential unterliegen. Die vorgelegten Analysen lassen zudem keine Rückschlüsse zu, wann die Komplettremission der kutanen Symptomatik aufgetreten ist und wie lange die vollständige Rückbildung der Hautsymptomatik anhielt. Eine Verzerrung zugunsten der Therapie mit Brentuximab Vedotin durch unterschiedlich lange Beobachtungsdauern in den Studienarmen ist auch bei diesen Ergebnissen möglich.

In der schriftlichen Stellungnahme des pU werden Informationen zur Hautsymptomatik der Patienten dargelegt, die im Verlauf der Studien eine Komplettremission der kutanen Symptomatik aufwiesen. Im Mittelwert wiesen diese Patienten eine etwas geringere Symptomatik bei Patches und Plaques als Anteil der Gesamtkörperoberfläche auf als alle in der Studie untersuchten Patienten. Der Anteil Tumoren an der Gesamtoberfläche war jedoch ähnlich groß bei Patienten, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden, und jenen, die auf Brentuximab Vedotin eine Komplettremission zeigten. Dies lässt vermuten, dass sich unter Behandlung mit Brentuximab Vedotin eine Komplettremission der Haut nicht ausschließlich auf Patienten mit leichter Hautsymptomatik beschränkt, sondern auch bei Patienten mit Hauttumoren möglich ist.

Kutane Symptomatik (Patienteneinschätzung durch Domäne „Symptome“ des Skindex-29)

Hinsichtlich der maximalen Verschlechterung der kutanen Symptomatik aus Patientensicht zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Brentuximab Vedotin. Jedoch war dieser Unterschied nach Hedges' g nicht klinisch relevant.

Die Ergebnisse weisen aufgrund des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotential auf, da unklar ist, inwiefern das Wissen um die Zuteilung der jeweiligen Patienten zum Verum- bzw. Vergleichsarm zu einer verzerrten Einschätzung der kutanen Symptomatik geführt haben könnte. Darüber hinaus ist aufgrund der längeren Behandlungszeit im Verum- als im Vergleichsarm eine Verzerrung zugunsten der Vergleichsmedikation möglich. Die Hautsymptomatik unter Behandlung

mit Brentuximab Vedotin wurde häufiger als unter Vergleichsmedikation erfasst, was dazu führen könnte, dass unter Therapie mit Brentuximab Vedotin die Chance, eine Verschlechterung zu zeigen, größer war als unter Vergleichsmedikation.

5.2 Lebensqualität

Skindex-29

Für die krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich im Gesamtscore und den Domänen „Emotion“ und „Funktion“ statistisch signifikante Unterschiede in der maximalen Verbesserung, die zugunsten der Therapie mit Brentuximab ausfielen. Diese Unterschiede der maximalen Verbesserung waren für den Gesamtscore und die Domäne „Emotion“ klinisch relevant. Analog wurde die maximale Verschlechterung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität untersucht und zeigte keinen statistisch signifikanten bzw. klinisch relevanten Unterschied in der maximalen Verschlechterung zwischen den Studienarmen.

Die Ergebnisse des Skindex-29 unterliegen einem hohen Verzerrungspotential aufgrund des offenen Designs der Studie ALCANZA. Es treffen hier die gleichen Einschränkungen zu, die bereits bei der Domäne „Symptome“ Abschnitt 5.2 diskutiert wurden. Durch unterschiedlich lange Behandlungszeiten könnte für die maximale Verbesserung eine Verzerrung zugunsten und für die maximale Verschlechterung zuungunsten der Therapie mit Brentuximab Vedotin vorliegen.

5.3 Sicherheit

Für UE des CTCAE-Grades ≥ 3 , SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, zeigten sich bei Berücksichtigung der Behandlungszeiten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Nachteile für die Therapie mit Brentuximab Vedotin zeigten sich bei peripheren Neuropathien mit einem statistisch signifikanten Hazard Ratio von 12,19 [95%-KI 4,37; 33,95]. Für das Auftreten einer Neutropenie, einem UE von besonderem Interesse, war kein Unterschied zwischen den Studienarmen sichtbar. Jedoch ist dieser Endpunkt möglicherweise verzerrt, da Abweichungen von Laborparametern vom Referenzbereich nicht systematisch, sondern nach Ermessen des unverblindeten Studienarztes erhoben wurden. Zudem wurden in der schriftlichen Stellungnahme nicht zu allen UE von besonderem Interesse Überlebenszeitanalysen vorgelegt. Analysen zum SOC „Infektionen und Infestationen“ fehlen. Die Auswahl der in der schriftlichen Stellungnahme präsentierten UE von besonderem Interesse ist nicht näher vom pU begründet. Insgesamt besteht durch das offene Design der Studie ALCANZA für alle Sicherheitsendpunkte ein hohes Verzerrungspotential.

In der Gesamtschau zeigen sich bei hohem Verzerrungspotential für UE des CTCAE-Grades ≥ 3 , SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, keine Unterschiede zwischen der Behandlung mit Brentuximab Vedotin und der Vergleichsmedikation. Ein deutlicher, statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Therapie mit Brentuximab Vedotin war jedoch beim Auftreten peripherer Neuropathien zu beobachten.

Referenzen

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff Brentuximab Vedotin [online]. Berlin (GER): G-BA; 16.04.2018. [Zugriff: 29.05.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2267/2018-01-15_Nutzenbewertung-G-BA_Brentuximab_Vedotin-D-340.pdf.
2. Stevens SR, Ke MS, Parry EJ, Mark J, Cooper KD. Quantifying skin disease burden in mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphomas: the severity-weighted assessment tool (SWAT). Arch Dermatol 2002;138:42-48.
3. Takeda. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Brentuximab Vedotin (ADCETRIS) [unveröffentlicht]. 10.01.2018.
4. Takeda. Fachinformation ADCETRIS 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 15.12.2017. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Takeda. 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 (ALCANZA): Brentuximab vedotin (C25001); Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 07.02.2017.
6. Takeda. 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 (ALCANZA): Brentuximab vedotin (C25001); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 20.07.2016.
7. Takeda. Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Stellungnahme zu Brentuximab Vedotin [unveröffentlicht]. 07.05.2018.
8. Takeda. Zusatzanalysen zur Stellungnahme zu Brentuximab Vedotin [unveröffentlicht]. 2018.