

IQWiG-Berichte – Nr. 637

**Brentuximab Vedotin
(kutanes T-Zell-Lymphom) –
Addendum zum Auftrag G18-01**

Addendum

Auftrag: G18-06
Version: 1.0
Stand: 15.06.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Brentuximab Vedotin (kutaner T-Zell-Lymphom) – Addendum zum Auftrag G18-01

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

23.05.2018

Interne Auftragsnummer:

G18-06

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Christopher Kunigkeit
- Christiane Balg
- Sarah Mostardt

Schlagwörter: Brentuximab Vedotin, Lymphom – T-Zell- – kutanes, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Brentuximab Vedotin, Lymphoma – T-Cell – Cutaneous, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Zusätzliche Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers	2
2.2 Zusammenfassung.....	7
3 Literatur	9

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation..... 8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CD	Cluster of Differentiation (charakteristischer Marker)
CTCL	Cutaneous T-Cell Lymphoma (kutanes T-Zell-Lymphom)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LyP	lymphomatoide Papulose
MF	Mycosis fungoides
pcALCL	Primary cutaneous anaplastic large Cell Lymphoma (primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 23.05.2018 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag G18-01 (Brentuximab Vedotin – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V) [1] beauftragt.

Brentuximab Vedotin wird unter anderem zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit CD30-positivem kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens 1 vorangegangenen systemischen Behandlung angewendet [2].

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Brentuximab Vedotin wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) mit seiner Stellungnahme vom 07.05.2018 [3] ergänzende Berechnungen zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen [4]. In der Dossierbewertung wurde darauf hingewiesen, dass die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unsicher sind und tendenziell eine Unterschätzung darstellen [1]. Der pU hat in seiner Stellungnahme daraufhin eine neue Berechnung einer Obergrenze vorgenommen [3].

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens neu vorgelegten Berechnung der Patientenzahl beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Zusätzliche Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Im Dossier des pU sind Angaben zur Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CD-30-positivem CTCL nach mindestens 1 vorangegangenen systemischen Behandlung in der GKV enthalten (37 bis 57 Patientinnen und Patienten) [4]. In der Dossierbewertung wurden diese Angaben aufgrund nicht nachvollziehbarer Anteilswerte als unsicher bewertet [1]. Tendenziell ist von einer Unterschätzung auszugehen, die insbesondere auf die Vernachlässigung von Patientinnen und Patienten mit mehreren systemischen Therapien in den Vorjahren und erneutem Progress im Betrachtungsjahr, auf höher anzusetzende Anteilswerte für die 4 betrachteten Erkrankungen (Mycosis fungoides [MF], primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom [pcALCL], lymphomatoide Papulose [LyP] und Sézary-Syndrom) an allen CTCL sowie auf einen länger anzusetzenden Progressionszeitraum zurückzuführen ist.

In seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pU eine Neuberechnung der Patientenzahl eingereicht [3]. Laut pU stellt das Ergebnis dieser Berechnung die maximale Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation dar. Daher sei die neu berechnete Anzahl als obere Grenze einer Spanne anzusehen, während die im Dossier [4] berechnete Anzahl weiterhin die untere Grenze darstelle.

Beschreibung der neu vorgelegten Berechnung

Die Neuberechnung des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beinhaltet mehrere Schritte.

1) Inzidenz des CTCL

Als Ausgangswert der Berechnung setzt der pU, ebenso wie im Dossier [4], die durchschnittliche jährliche Inzidenz des CTCL der Jahre 2011 bis 2013 an (jährlich 610 Patientinnen und Patienten), die das Robert Koch-Institut (RKI) bereitstellt [5].

2) Berücksichtigte Entitäten des CTCL

Der pU berücksichtigt für die Zielpopulation folgende 7 CTCL-Entitäten, die laut pU CD30-Zellen exprimieren können, sowie deren folgende Anteilswerte an allen Patientinnen und Patienten mit CTCL:

- MF 64 %,
- pcALCL 10 %,
- LyP 17 %,
- Sézary-Syndrom 4 %,
- primär kutanes γ / δ T-Zell-Lymphom 1 %,
- subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom 1 %,

- primär kutane CD4-positive klein- bis mittelgroßzellige T-Zell-Lymphoproliferation 3 %.

Somit findet gegenüber der ursprünglichen Berechnung im Dossier [4] eine Berücksichtigung von 3 zusätzlichen Entitäten (primär kutanes γ / δ T-Zell-Lymphom, subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom, primär kutane CD4-positive klein- bis mittelgroßzellige T-Zell-Lymphoproliferation) statt. Die vom pU ermittelten Anteilswerte der verschiedenen Entitäten an den Patientinnen und Patienten mit CTCL beziehen sich auf eine Publikation von Willemze et al. aus dem Jahr 2005 [6]. Diese enthält Angaben zur Häufigkeit verschiedener – d. h. der vom pU berücksichtigten und weiterer – Entitäten für 1476 Personen mit CTCL, die zwischen 1986 und 2002 in den Niederlanden und Österreich registriert wurden. Die Anteilswerte der einzelnen Entitäten ermittelt der pU, indem er die Anzahl der Patientinnen und Patienten der oben aufgezählten Entitäten auf die summierte Patientenzahl dieser Entitäten (n = 1408) bezieht.

3) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit CD30-positivem CTCL

Zur Bestimmung des Anteils der CD30-Expression mit Bezug auf die verschiedenen Entitäten greift der pU zunächst auf einen im Jahr 2013 veröffentlichten Leserbrief von Sabattini et al. zurück [7]. Dieser beinhaltet eine Auswertung der CD30-Expression bei 32 MF-Fällen, deren Proben aus der hämatopathologischen Abteilung der Universität von Bologna stammen. Auf Grundlage dieser Auswertung geht der pU davon aus, dass bei 59 % der Patientinnen und Patienten mit MF eine CD30-Expression vorliegt. Dieser Wert bezieht sich auf Fälle, bei denen positive Zellen festgestellt wurden – ohne dabei einen bestimmten Schwellenwert vorauszusetzen, den der Anteil positiver Zellen überschreiten muss.

Mit Bezug auf pcALCL und LyP gibt der pU an, dass sämtliche Patientinnen und Patienten eine CD30-Expression aufweisen (d. h. 100 %), weil die Expression für diese beiden Entitäten Teil der Krankheitsdefinition ist.

Für Patientinnen und Patienten mit Sézary-Syndrom geht der pU von einem Anteil von 51 % mit CD30-positivem Status aus. Er verweist dafür auf die internationale retrospektive Kohortenstudie von Scarisbrick et al. aus dem Jahr 2015 [8], die er bereits in der ursprünglichen Berechnung im Dossier für diese Information herangezogen hat [4].

Da laut pU für die anderen berücksichtigten Entitäten keine Daten zum Anteil der CD30-Expression vorliegen, nimmt er für diese ebenfalls an, dass 100 % eine CD30-Expression aufweisen, weil er auf die Berechnung einer maximalen Obergrenze der Patientenzahl abzielt.

Durch eine Multiplikation des jeweiligen Anteils der verschiedenen Entitäten (siehe Schritt 2) mit dem jeweiligen Wert für CD30-positive Erkrankungen ermittelt der pU die folgenden Anteilswerte:

- MF 37,8 %,
- pcALCL 10 %,

- LyP 17 %,
- Sézary-Syndrom 2 %,
- primär kutanes γ / δ T-Zell-Lymphom 1 %,
- subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom 1 %,
- primär kutane CD4-positive klein- bis mittelgroßzellige T-Zell-Lymphoproliferation 3 %.

Anschließend bildet er eine Summe über alle Entitäten (71,8 %) und überträgt diesen Anteilswert auf die jährliche Inzidenz des CTCL (n = 610, siehe Schritt 1). Auf dieser Grundlage geht der pU von einer Anzahl von 438 Patientinnen und Patienten mit CD30-positivem CTCL in Deutschland aus.

4) Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 vorangegangenen systemischen Therapie

Der pU gibt an, dass die MF im frühen Stadium überwiegend topisch behandelt wird. Außerdem könne die Erkrankung in diesem Stadium spontan heilen und müsse im Fall einer Progression nicht unmittelbar zu einem fortgeschrittenen Stadium führen. In der ursprünglichen Berechnung im Dossier wurden unter anderem Patientinnen und Patienten mit MF in einem frühen Stadium berücksichtigt, die eine systemische Therapie erhalten und eine anschließende Progression erleiden [4].

Die Neuberechnung betrachtet hingegen ausschließlich Patientinnen und Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium, die laut pU regelhaft eine systemische Therapie erhalten und bei denen aufgrund des meist nur kurzen Ansprechens zeitnah Therapiewechsel stattfinden können. Mit Verweis auf Scarisbrick 2015 [8] gibt der pU an, dass sich ca. 33 % der Patientinnen und Patienten mit MF in einem fortgeschrittenen Stadium befinden. Er trifft die simplifizierende Annahme, dass sich der angesetzte Anteilswert von 33 % auch auf die weiteren berücksichtigten Entitäten übertragen lässt.

Auf Grundlage der in Schritt 3 ermittelten Patientenzahl mit CD30-positivem CTCL (n = 438) und dem zuvor erwähnten Anteil für fortgeschrittene Erkrankungen berechnet der pU eine Anzahl von 145 Patientinnen und Patienten. Er geht vereinfachend davon aus, dass diese Anzahl diejenigen repräsentiert, die pro Jahr nach mindestens 1 vorangegangenen systemischen Therapie für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin infrage kommen.

5) Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 87,6 % (siehe Dossier [4]), berechnet der pU eine Anzahl von 127 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Aus seiner Sicht stellt dies die maximale Patientenzahl in der GKV-Zielpopulation dar. Laut pU kann daher die obere Grenze der im Dossier angegebenen Spanne (n = 57 [4]) auf die neu berechnete Anzahl erhöht werden. Er weist darauf hin, dass dies mit großer Unsicherheit verbunden ist.

Bewertung der neu vorgelegten Berechnung

Das Vorgehen des pU bei der Neuberechnung ist rechnerisch nachvollziehbar, aber weist methodische Schwächen auf. Aufgrund der eingeschränkten Datenlage und der vom pU getroffenen Annahmen ist die von ihm berechnete Obergrenze für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.

Im Folgenden wird die Neuberechnung des pU ausführlich diskutiert.

Zu 1)

Den Ausgangswert der Berechnung bildet, ebenso wie im Dossier [4], die durchschnittliche jährliche CTCL-Inzidenz der Jahre 2011 bis 2013 [5].

Zu 2)

Im Vergleich zur ursprünglichen Berechnung im Dossier [4], in der nur MF, pcALCL, LyP und Sézary-Syndrom mit jeweils geringeren Anteilswerten einbezogen wurden, findet eine Berücksichtigung von 3 zusätzlichen Entitäten (primär kutanes γ / δ T-Zell-Lymphom, subkutanes Pannikulitis-artiges T-Zell-Lymphom, primär kutane CD4-positive klein- bis mittelgroßzellige T-Zell-Lymphoproliferation) statt.

Für die Verteilung der Patientinnen und Patienten mit CTCL auf die verschiedenen Entitäten greift der pU auf Registerdaten von eingeschränkter Aktualität (1986 bis 2002) zurück [6].

Darüber hinaus führt sein Vorgehen bei der Berechnung der Anzahl dieser Patientinnen und Patienten zu einer geringfügigen Überschätzung, weil er die Anteilswerte der Entitäten bezogen auf die summierte Patientenzahl nur über die von ihm berücksichtigten Entitäten ($n = 1408$) ermittelt. Die gesamte Anzahl der Patientinnen und Patienten mit CTCL liegt in der Publikation geringfügig höher ($n = 1476$) [6], da weitere Entitäten enthalten sind, bei denen der pU davon ausgeht, dass diese keine CD30-Zellen exprimieren können. Der pU überträgt die Anteilswerte der Entitäten aber auf die gesamte vom RKI berichtete Inzidenz des CTCL [5].

Zu 3)

Es besteht Unsicherheit hinsichtlich des vom pU für die CD30-Expression bei MF angesetzten Anteils (59 %), da sich die von ihm zitierte Auswertung nur auf 32 Fälle mit MF bezieht, für die keine ausreichenden Informationen vorliegen (z. B. Stadien), um die Übertragbarkeit des Anteils auf die gesamte Patientengruppe mit MF abschließend zu bewerten [7]. Methodisch ist nachvollziehbar, dass der pU den höheren Anteilswert anstelle des Anteils von 50 % im Dossier [4] annimmt, da er auf die Berechnung einer maximalen Obergrenze abzielt. Es bleibt jedoch weiterhin unklar, inwiefern ein Schwellenwert für den Anteil positiver Zellen zugrunde gelegt werden muss, um vom Vorliegen einer CD30-Expression ausgehen zu können. Der pU setzt hier als auch bei der Ermittlung der CD30-Expression beim Sézary-Syndrom keinen Mindestanteil positiver Zellen voraus.

Für das primär kutane γ/δ T-Zell-Lymphom, das subkutane Pannikulitis-artige T-Zell-Lymphom sowie die primär kutane CD4-positive klein- bis mittelgroßzellige T-Zell-Lymphoproliferation nimmt der pU an, dass bei 100 % der Patientinnen und Patienten eine CD30-Expression vorliegt. Dies ist zwar zur Ermittlung einer Obergrenze methodisch nachvollziehbar, führt jedoch gegebenenfalls zu einer Überschätzung. Diese ist als geringfügig anzusehen, da die genannten Entitäten nur einen geringen Teil aller Patientinnen und Patienten mit CTCL ausmachen.

Zu 4)

Auf Grundlage von Scarisbrick 2015 [8] gibt der pU an, dass sich ca. 33 % der Patientinnen und Patienten mit MF in einem fortgeschrittenen Stadium befinden. Diese Angabe bezieht sich auf die Stadien T3 bis T4 und scheint ursprünglich auf der Publikation von Kim et al. aus dem Jahr 2003 zu beruhen [9]. In der darin berichteten Kohortenstudie wurde das Erkrankungsstadium bei 525 Patientinnen und Patienten mit MF oder Sézary-Syndrom bestimmt, die zwischen 1958 und 1999 an der Universitätsklinik Stanford behandelt wurden. Die Bestimmung des Stadiums fand zum Zeitpunkt der 1. Vorstellung in der Klinik statt und die Diagnose durfte maximal 6 Monate zurückliegen. In der aktuelleren britischen Kohortenstudie Agar 2010 [10], die vom pU bereits im Dossier herangezogen wurde [4], lag bei 1502 Patientinnen und Patienten mit MF oder Sézary-Syndrom der Anteil mit fortgeschrittenem Stadium (T3 bis T4) bei Diagnose in einer ähnlichen Größenordnung (28,6 %).

Zur Berechnung der Patientenzahl, die jährlich nach mindestens 1 vorangegangenen systemischen Therapie für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin infrage kommt, überträgt der pU den Anteilswert von 33 % auf die von ihm zuvor berechnete gesamte Anzahl der neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit CD30-positivem CTCL in Deutschland. Auf diese Weise trifft er simplifizierende Annahmen, die mit Unsicherheit behaftet sind: Einerseits geht er davon aus, dass sämtliche im fortgeschrittenen Stadium neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten unmittelbar eine systemische Therapie erhalten und anschließend im selben Jahr für eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin infrage kommen. Dies kann zu einer Überschätzung führen. Andererseits vernachlässigt er sowohl die im frühen Stadium als auch die in früheren Jahren diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit fortschreitendem Krankheitsverlauf, die im Betrachtungsjahr für Brentuximab Vedotin infrage kommen. Dies kann zu einer Unterschätzung führen.

Darüber hinaus führt die Übertragung des Anteils für fortgeschrittene Erkrankungen auf sämtliche Entitäten zu Unsicherheit, da sich der Wert nur auf MF und das Sézary-Syndrom bezieht – auch wenn MF zumindest den größten Anteil der neu erkrankten Patientinnen und Patienten mit CTCL ausmacht [6]. Ebenso bezieht sich der Anteilswert nicht ausschließlich auf die Patientengruppe mit CD30-Expression.

Gesamtbewertung

In seiner neu vorgelegten Berechnung ermittelt der pU eine Obergrenze von 127 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Aus Sicht des pU ist die von ihm im Dossier berechnete Patientenzahl (37 bis 57) [4] als Untergrenze der Spanne anzusehen.

Im Gegensatz zu seiner vorherigen Berechnung bezieht der pU zusätzliche Entitäten ein. Da er auf die Ermittlung einer maximalen Obergrenze abzielt, nimmt der pU für die Entitäten jeweils den größten ihm vorliegenden Anteil einer CD30-positiven Erkrankung an und geht von 100 % aus, sofern ihm keine Angaben dazu vorliegen, oder die Erkrankung definitionsgemäß mit einer CD30-Expression einhergeht.

Die vom pU neu berechnete Obergrenze der GKV-Zielpopulation ist insgesamt mit Unsicherheit behaftet. Dies liegt in methodischen Schwächen und den von ihm getroffenen Annahmen begründet. Es ergeben sich gegenläufige Abweichungen. Inwiefern sich diese gegenseitig aufwiegen, lässt sich aber auf Basis der aktuellen Datenlage nicht abschließend bewerten.

Außerdem führt zu Unsicherheit, dass sich der für die Berechnung zentrale Anteilswert für fortgeschrittene Erkrankungen lediglich auf 2 Entitäten des CTCL bezieht. Ebenso bleibt unklar, inwiefern ein Schwellenwert für den Anteil positiver Zellen zugrunde gelegt werden muss, um vom Vorliegen einer CD30-Expression ausgehen zu können.

Auf Grundlage der vorliegenden Datenbasis stellt die vom pU neu berechnete Anzahl im Vergleich zu den Angaben im Dossier [4] trotz bestehender Unsicherheit eine Annäherung an die Obergrenze der Patientenzahl dar.

Die Anzahl, die laut pU als Untergrenze der Spanne anzusehen ist, stellt aufgrund der in der Dossierbewertung [1] beschriebenen Gründe weiterhin tendenziell eine Unterschätzung dar.

2.2 Zusammenfassung

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt die zusammenfassende Bewertung zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation von Brentuximab Vedotin unter Berücksichtigung der Dossierbewertung G18-01 [1] und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Brentuximab Vedotin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit CD30-positivem CTCL nach mindestens 1 vorangegangenen systemischen Therapie	37–127	<p>In der vom pU neu vorgelegten Berechnung ermittelt er eine neue Obergrenze für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Aus Sicht des pU ist die ursprünglich im Dossier [4] berechnete Anzahl als Untergrenze anzusehen.</p> <p>Die neu berechnete Obergrenze ist aufgrund von methodischen Schwächen und vom pU getroffenen Annahmen mit Unsicherheit behaftet. Es ergeben sich gegenläufige Abweichungen. Inwiefern diese sich gegenseitig aufwiegen, lässt sich auf Basis der aktuellen Datenlage nicht abschließend bewerten.</p> <p>Auf Grundlage der vorliegenden Datenbasis stellt die vom pU neu berechnete Anzahl im Vergleich zu den Angaben im Dossier trotz bestehender Unsicherheit eine Annäherung an die Obergrenze der Patientenzahl dar.</p> <p>Die Untergrenze der Angaben stellt aufgrund der in der Dossierbewertung [1] beschriebenen Gründe weiterhin tendenziell eine Unterschätzung dar.</p>
<p>a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation CD: Cluster of Differentiation; CTCL: kutanes T-Zell-Lymphom; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Über die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brentuximab Vedotin (kutanes T-Zell-Lymphom): Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G18-01 [online]. 09.04.2018 [Zugriff: 25.04.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 614). URL: https://www.iqwig.de/download/G18-01_Brentuximab-Vedotin_Bewertung-35a-Abs1-Satz11-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Takeda. Fachinformation ADCETRIS 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Dezember 2017.
3. Takeda. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 614: Brentuximab Vedotin (kutanes T-Zell-Lymphom); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G18-01. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/342/#beschluesse> im Dokument „Zusammenfassende Dokumentation“].
4. Takeda. Brentuximab Vedotin (ADCETRIS): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 10.01.2018 [Zugriff: 24.04.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/342/#tab/dossier>.
5. Robert Koch-Institut (Ed). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin: RKI; 2016. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?_blob=publicationFile.
6. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005; 105(10): 3768-3785.
7. 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-e82.
8. 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. *J Clin Oncol* 2015; 33(32): 3766-3773.
9. 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): 857-866.
10. 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. *J Clin Oncol* 2010; 28(31): 4730-4739.