

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brentuximab Vedotin (ADCETRIS[®])

Takeda GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 10.01.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	26
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	26
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	27
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	28
2.4 Referenzliste für Modul 2	29

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: In Leitlinien und Konsensus-Empfehlungen empfohlene Wirkstoffe für die systemische Therapie von Patienten mit CTCL.....	12
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	26
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Brentuximab Vedotin.... 8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (antibody drug conjugate)
ADP	Adenosindiphosphat
AIDS	Erworbenes Immunschwäche-Syndrom (Acquired immunodeficiency syndrome)
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloSCT	Allogene Stammzelltransplantation
AML	Akute myeloische Leukämie
AMP	Adenosinmonophosphat
Ara-CTP	Arabinosylcytosintriphosphat
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adosintriphosphat
BEX	Bexaroten
cAC10	Chimärer anti-CD30-Antikörper
CD30	Cluster of Differentiation 30
CHOP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin), Vincristin (Oncovin [®]), Predniso(lo)n
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CTCL	Kutanes T-Zell-Lymphom
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ECP	Extrakorporale Photopherese
EF-2	Elongationsfaktor-2
HDAC-Inhibitor	Histon-Deacetylase-Inhibitor
HL	Hodgkin-Lymphom
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
IFN	Interferon alfa-2a
i.m.	intramuskulär
ITP	Idiopathische thrombozytopenische Purpura
i.v.	intravenös
LyP	Lymphomatoide Papulose

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

MF	Mycosis fungoides
MMAE	Monomethyl-Auristatin E
MTX	Methotrexat
NAD	Nicotinamidadenindinukleotid
NHL	Non Hodgkin-Lymphom
NSCLC	Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom
pcALCL	Primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom
PUVA	Psoralen plus UVA
PZN	Pharmazentralnummer
RAR	Retinsäure-Rezeptor
RNS	Ribonukleinsäure
RXR	Retinoider X-Rezeptor
sALCL	Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom
s.c.	subkutan
SS	Sézary Syndrom
UVA	Ultraviolettstrahlung im Wellenlängenbereich von 315 bis 380 nm

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Brentuximab Vedotin
Handelsname:	ADCETRIS®
ATC-Code:	L01XC12

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
9916870	EU/1/12/794/001	5 mg/ml nach Rekonstitution	Eine Durchstechflasche mit 50 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Brentuximab Vedotin ist ein hoch-spezifisches Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (antibody drug conjugate, ADC), das ein Zytostatikum freisetzt und selektiv bei Cluster of Differentiation 30 (CD30)-tragenden Tumorzellen eine Apoptose auslöst (1).

Der chimäre anti-CD30-Antikörper cAC10 ist über eine Aminosäurebrücke mit dem synthetischen, antimikrotubulären Wirkstoff Monomethyl-Auristatin E (MMAE) gekoppelt und bildet ein ADC, bestehend aus drei Komponenten:

- dem CD30-spezifischen, chimären monoklonalen Antikörper cAC10 der Immunglobulinklasse G1¹,
- einer durch Protease spaltbaren Aminosäurebrücke (Dipeptidlinker), bestehend aus den Aminosäuren Valin und Citrullin, die den Antikörper cAC10 mit dem antimikrotubulären Wirkstoff MMAE kovalent bindet, und
- dem antimikrotubulären Wirkstoff MMAE (International Nonproprietary Name: Vedotin), dem eigentlichen Zellgift (Zytotoxin) - einem Inhibitor der Tubulinpolymerisation - das den Zellzyklus unterbindet und dadurch zum Zelltod führt (1-3).

Brentuximab Vedotin zeichnet sich durch eine hohe Spezifität des Antikörpers sowie eine hohe Stabilität der Toxinbindung am Linkermolekül aus. Erst nach Internalisierung des Konjugats in die Tumorzelle wird MMAE enzymatisch vom Antikörper abgespalten und freigesetzt (4).

Die biologische Aktivität des Wirkstoffkomplexes basiert auf einem mehrstufigen Mechanismus (Abbildung 1). Durch die Bindung des ADC an CD30 auf der Zelloberfläche

¹ Chimäre monoklonale Antikörper sind Antikörper, die mit Hilfe von rekombinanter DNA-Technologie künstlich in tierischen Zellen produziert werden. Im Fall von Brentuximab Vedotin wird der Antikörper in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters produziert (Takeda GmbH, 2017 [Fachinformation ADCETRIS®]).

von CD30-exprimierenden Tumorzellen wird die Internalisierung des ADC-CD30-Komplexes ausgelöst, der dann in das lysosomale Kompartiment eingeschleust wird. Innerhalb der Zelle wird durch eine proteolytische Spaltung MMAE als klar definierter und aktiver Bestandteil freigesetzt. Die Bindung von MMAE an Tubulin stört das Mikrotubuli-Netzwerk innerhalb der Zelle, wodurch der Zellzyklus unterbrochen und ein programmierter Zelltod (Apoptose) der CD30-exprimierenden Tumorzelle ausgelöst wird (1, 5). Gemäß der Autoren Pro und Perini (2012) könnte sich durch die Membranpermeabilität von MMAE dessen zytotoxischer Effekt zusätzlich auch positiv auf die Mikroumgebung des Tumors auswirken (6).

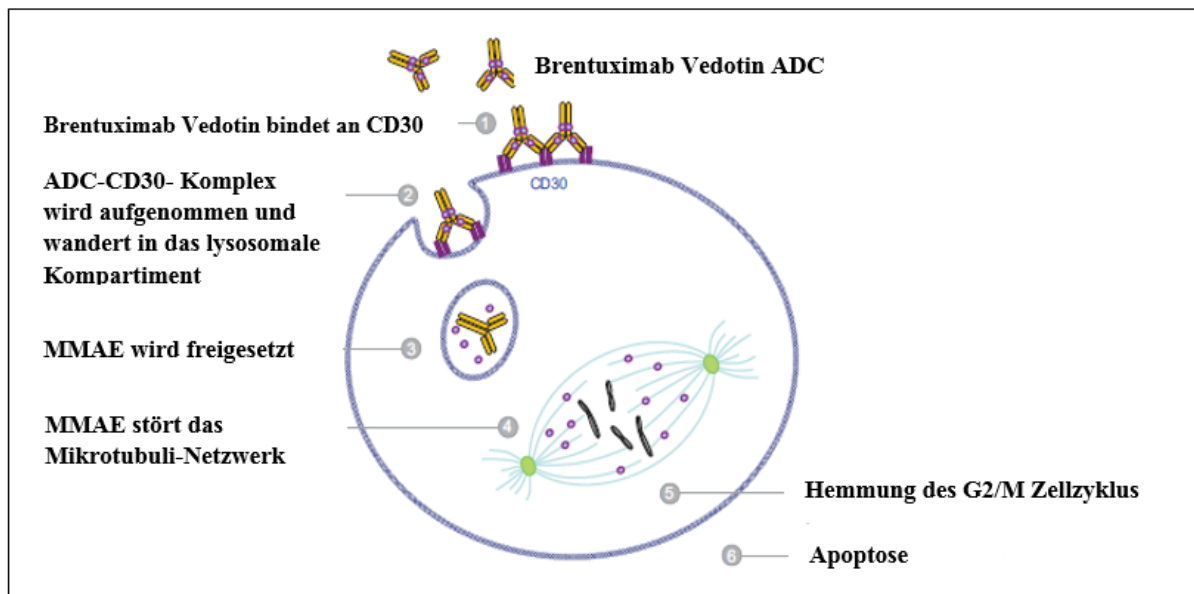


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von Brentuximab Vedotin

Referenz: modifiziert nach Younes 2010 (7)

CD30-Rezeptoren sind ein geeignetes Ziel für eine spezifische, zielgerichtete Antitumorthérapie. Beim CD30-Rezeptor handelt es sich um ein transmembranöses Antigen, das zur Superfamilie der Tumornekrosefaktor-Rezeptoren zählt. Die Expression von CD30 im menschlichen Körper ist auf aktivierte B-Zellen, T-Zellen sowie eosinophile Granulozyten beschränkt. Eine CD30-Expression auf anderen nicht-malignen Zellen ist nicht bekannt (8).

Die gezielte intrazelluläre Freisetzung des Zytotoxins MMAE ermöglicht eine zielgerichtete („targeted“) Therapie CD30-positiver hämatologischer Neoplasien mit hohem Wirkungsgrad. Durch den auf CD30-gerichteten Wirkmechanismus ist es mit Hilfe von Brentuximab Vedotin möglich, Chemotherapie-Resistenzen zu überwinden, da CD30 gleichbleibend bei Patienten exprimiert wird, die refraktär auf Chemotherapien oder Chemo-Strahlentherapien (Kombinationstherapien) sind oder nach diesen Therapien rezidivieren (1).

Viele kutane T-Zell-Lymphome (CTCL) exprimieren CD30 als Oberflächenantigen. Dazu gehören die CD30+ lymphoproliferativen Erkrankungen wie das primär kutane anaplastische großzellige Lymphom (pcALCL) und die lymphomatoide Papulose (LyP), aber auch Mycosis fungoides (MF) und das Sézary Syndrom exprimieren CD30-positive Zellen (8-11).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Der Anwendung von Brentuximab Vedotin bei Patienten mit CD30-positiven kutanen T-Zell-Lymphomen liegt daher folgende biologische Begründung zugrunde:

- der auf CD30 gerichtete Wirkmechanismus von Brentuximab Vedotin,
- die von der Vortherapie unabhängige, anhaltende CD30-Expression kutaner T-Zell-Lymphome, und
- die klinische Evidenz für eine Wirkung bei mehreren CD30-positiven malignen Erkrankungen nach verschiedenen vorausgegangenen Therapielinien.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Gemäß der aktuell gültigen Fachinformation ist Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) bereits für (1)

„erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) CD30+ Hodgkin Lymphom (HL)

1. nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) oder
2. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt,

zugelassen“ (**Anwendungsgebiet A**).

Brentuximab Vedotin wird weiterhin angewendet „zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (sALCL)“ (**Anwendungsgebiet B**).

Brentuximab Vedotin wird zusätzlich angewendet „zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT (siehe Abschnitt 5.1)“ (**Anwendungsgebiet C**).

Das vorliegende Dossier (**Anwendungsgebiet D**) bezieht sich das Anwendungsgebiet: „ADCETRIS wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung (siehe Abschnitt 5.1)“.

Evidenzlage

Für die Therapie kutaner T-Zell-Lymphome liegt zum jetzigen Zeitpunkt eine äußerst limitierte Evidenz vor. Eine evidenzbasierte Leitlinie ist bislang nicht verfügbar, daher basiert die Behandlung erkrankter Patienten lediglich auf Leitlinien mit geringerer Evidenz und Konsens-Empfehlungen (12-15). Für die in diesen Leitlinien und Konsensus-Empfehlungen empfohlenen Wirkstoffe und Behandlungsverfahren liegt in vielen Fällen keine direkte arzneimittelrechtliche Zulassung vor - weder für kutane T-Zell-Lymphome im Speziellen, noch für Non-Hodgkin-Lymphome im Allgemeinen.

Um dennoch einen Überblick über die in Deutschland durchgeführten systemischen Therapieverfahren bei kutanen T-Zell-Lymphomen und die dabei zur Anwendung kommenden Wirkmechanismen geben zu können, werden im Folgenden die vorhandenen Optionen unabhängig von Ihrem Zulassungsstatus dargestellt und diskutiert.

Die Selektion der nachfolgenden Therapien basiert auf den in den Leitlinien und Konsensus-Empfehlungen diskutierten Substanzen (12-15). Zusätzlich wurden die Fachinformationen der Wirkstoffe ausgewertet, die eine Zulassung im Anwendungsgebiet Non-Hodgkin-Lymphom oder kutane T-Zell-Lymphome haben. Folgende Wirkstoffe sind in Deutschland bisher für die Behandlung von Patienten mit CTCL arzneimittelrechtlich zugelassen:

- Interferon alfa-2a
- Bexaroten und
- Methoxsalen (in Kombination mit UVA) (16-18).

Folgende Wirkstoffe sind in den Leitlinien für die Behandlung von CTCL-Patienten empfohlen und besitzen eine Zulassung für das NHL:

- Methotrexat (i.v.),
- Prednison,
- Prednisolon
- Chlorambucil
- Cladribin,
- Fludarabin,
- Cyclophosphamid,
- Doxorubicin und
- Vincristin (19-27).

Folgende Wirkstoffe besitzen eine Zulassung für NHL allgemein und stehen entsprechend der Niederschrift der G-BA Beratung zusätzlich zur Therapie von Patienten mit CD30-exprimierendem CTCL, die eine systemische Therapie benötigen, zur Verfügung (28):

- Asparaginase
- Bendamustin

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Bleomycin
- Cytarabin
- Etoposid
- Ifosfamid
- Mitoxantron
- Trofosfamid
- Vinblastin
- Vindesin (19, 25, 29-38).

Der Zulassungsstatus spiegelt die klinische Realität in Deutschland nur teilweise wieder. Die aktuelle Situation fasst die deutsche S2k-Leitlinie „Kutane Lymphome“ folgendermaßen zusammen: „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“ (15). Einen Überblick über die systemischen Therapien in der Versorgungsrealität für Patienten mit CTCL wird in Tabelle 2-3 präsentiert.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: In Leitlinien und Konsensus-Empfehlungen empfohlene Wirkstoffe für die systemische Therapie von Patienten mit CTCL

Wirkstoff	Anwendungsgebiete (entsprechend der Fachinformation) ^a	Indikation gemäß S2k-Empfehlungen (15)
Photosensibilisator		
Methoxsalen (16)	In Kombination mit UVA (PUVA): Mycosis fungoides und andere Formen des kutanen T-Zell-Lymphoms (besonders frühe Stadien mit Plaques, weniger späte Stadien mit tumorösen Veränderungen), schwere Formen der Psoriasis vulgaris, Vitiligo bei entsprechendem Hauttyp (ab Typ III).	Nur zusammen mit UVA (PUVA). <u>MF Stadien I, IIB-IV</u> : ggf. plus IFN, BEX (Stadien IIB-IV), Radiotherapie für Tumore (Stadien IIB+IV) od. Photopherese (Stadium III): First Line <u>MF Stadien IB-IIA</u> : in Kombination mit IFN oder BEX: Secondline <u>Fortgeschrittene MF in Remission</u> : evtl. als Erhaltungstherapie in Kombination mit IFN, BEX oder MTX <u>Sézary Syndrom</u> : in Kombination mit IFN und/oder Bexaroten oder ECP: Firstline <u>Fortgeschrittenes pcALCL/LyP</u> : Firstline
Interferon		
Interferon alfa-2a (18)	Kutanes T-Zell-Lymphom. Interferon alfa-2a könnte in der Behandlung von Patienten wirksam sein, die an einer fortschreitenden Erkrankung leiden und auf eine konventionelle Behandlung nicht ansprechen oder für eine solche ungeeignet sind. Zusätzlich: Haarzell-Leukämie, CML, follikuläres NHL, chronische Hepatitis B oder C, Nierenzellkarzinom, malignes Melanom	<u>MF Stadien IIB-IVB</u> : in Kombination mit PUVA, in den Stadien IIB+IV auch mit Radiotherapie für Tumore, in Stadium III auch mit Photopherese: Firstline <u>MF Stadien IB-IIA</u> : in Kombination mit PUVA: Secondline <u>Fortgeschrittene MF in Remission</u> : evtl. als Erhaltungstherapie in Kombination mit PUVA <u>Sézary Syndrom</u> : in Kombination mit ECP oder PUVA: Firstline <u>Fortgeschrittenes pcALCL/LyP</u> : Secondline
Retinoide		
Bexaroten (17)	Hautmanifestationen bei erwachsenen Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) im fortgeschrittenen Stadium, die auf mindestens eine systemische Behandlung nicht angesprochen haben.	<u>MF Stadien IIB-IVB</u> : in Kombination mit PUVA, in den Stadien IIB und IV auch mit Radiotherapie für Tumore, in Stadium III auch mit Photopherese: Firstline <u>MF Stadien IB-IIA</u> : in Kombination mit PUVA oder mono: Secondline

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Anwendungsgebiete (entsprechend der Fachinformation) ^a	Indikation gemäß S2k-Empfehlungen (15)
		<u>Fortgeschrittene MF in Remission</u> : evtl. Erhaltungstherapie in Kombination mit PUVA <u>Sézary Syndrom</u> : (bevorzugt in Kombination mit PUVA und ECP) sowie mit PUVA plus IFN: First- und Secondline <u>Fortgeschrittenes pcALCL/LyP</u> : Secondline
Acitretin (39)	Schwere refraktäre (pustulöse) Psoriasis, Ichthyosis congenita, Lichen ruber planus, schwere und refraktäre Dermatitis.	<u>MF Stadien IB-IIA</u> : Als BEX-Alternative bei Kontraindikationen: Secondline
Selektive Immunsuppressiva		
Alemtuzumab (40)	Schubförmig-remittierende multiple Sklerose.	<u>MF Stadien III und IVB</u> : Secondline <u>Sézary Syndrom</u> : i.v. oder niedrig dosiert s.c.: Secondline
Glucocorticoide, systemisch		
Prednison (25) Prednisolon (19)	u. a. ALL, Hodgkin Lymphom, NHL, multiples Myelom	<u>MF Stadium IVB als Teil von CHOP</u> : Secondline <u>Sézary Syndrom</u> : plus Chlorambucil (Winkelmann.Schema): Secondline
HDAC-Inhibitoren		
Romidepsin (41)	In Deutschland nicht zugelassen.	<u>MF</u> : Alternativ bei therapieresistenten und fortgeschrittenen Tumorerkrankungen <u>Sézary Syndrom</u> : Als Alternative erwähnt
Vorinostat (42)	In der Deutschland nicht zugelassen.	MF: Alternativ bei therapieresistenten und fortgeschrittenen Tumorerkrankungen <u>Sézary Syndrom</u> : Als Alternative erwähnt
Denileukin diftitox		
Denileukin diftitox (43)	In Deutschland nicht zugelassen.	Nicht auf dem Markt verfügbar
Chemotherapie (Zytostatika)		
Pyrimidin-Analoga		
Gemcitabin (44)	Harnblasenkarzinom, Adenokarzinom des Pankreas,	<u>MF Stadium IIB-IVB</u> : Secondline

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Anwendungsgebiete (entsprechend der Fachinformation) ^a	Indikation gemäß S2k-Empfehlungen (15)
	NSCLC, Ovarialkarzinom, Mammakarzinom	<u>Sézary Syndrom</u> : Secondline <u>Fortgeschrittenes pcALCL/LyP</u> : Second Line
Antimetabolite		
Fludarabin (23)	Chronisch-lymphatische B-Zell-Leukämie (CLL)	<u>MF Stadium IVB</u> : Secondline <u>Sézary Syndrom</u> : Secondline
Cladribin (24)	Haarzell-Leukämie	<u>MF Stadium IVB</u> : Secondline <u>Sézary Syndrom</u> : Secondline
Methotrexat, niedrig dosiert (20, 45)	i.v.: Maligne Trophoblasttumore, Mammakarzinom, Kopf-Hals-Karzinome, NHL von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad, ALL p.o.: ALL, schwere Psoriasis vulgaris	<u>MF Stadium III zusammen mit Photopherese</u> : Firstline <u>MF Stadien IIB-IVB plus lokale Radiotherapie für Tumore</u> : Secondline <u>Fortgeschrittene MF in Remission</u> : evtl. Erhaltungstherapie in Kombination mit PUVA <u>Sézary Syndrom</u> : Secondline (bevorzugt in Kombination mit PUVA und ECP) <u>Fortgeschrittenes pcALCL/LyP</u> : Firstline
Pralatrexat (46)	In Deutschland nicht zugelassen;	<u>MF Stadien IIB-IVB</u> : Secondline
Alkylanzien		
Cyclophosphamid (22)	ALL, NHL, Hodgkin-Lymphom, CLL, Plasmozytom, solide Tumore	<u>MF Stadium IVB</u> : Secondline <u>MF Stadium IVB</u> : als Teil von CHOP: Secondline
Chlorambucil (27)	Chronisch lymphatische Leukämie (CLL), niedrig maligne Non-Hodgkin-Lymphome, Waldenströms Makroglobulinämie	<u>Sézary Syndrom</u> : in Kombination mit Steroid (Winkelmann-Schema): Secondline
Anthrazykline		
Doxorubicin (21)	Diverse solide Karzinome, Hodgkin-Lymphom, hochmaligne NHL, AML, CML, Wilms-Tumor, Neuroblastom.	<u>MF Stadium IVB</u> : als Teil von CHOP: Secondline <u>Sézary Syndrom</u> : Secondline
Pegyliertes, liposomales Doxorubicin ^b (47)	Diverse solide Karzinome, Multiples Myelom, AIDS-assoziiertes Kaposi-Sarkom.	<u>MF Stadien IIB-IVB</u> : Secondline

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoff	Anwendungsgebiete (entsprechend der Fachinformation) ^a	Indikation gemäß S2k-Empfehlungen (15)
		<u>Sézary Syndrom</u> : Secondline
Kombinations-Schemata		
CHOP-Polychemotherapie Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin), Vincristin (Oncovin [®]), Predniso(lo)n (21, 22, 25, 26)	Keine Zulassung für die Kombination, Zulassungen liegen nur für die Einzelsubstanzen vor.	<u>MF Stadium IVB</u> : Secondline
Vinca-Alkaloide und Analoga		
Vincristin (26)	ALL, maligne Lymphome einschließlich Hodgkin Lymphom und NHL, solide Tumore, Ewing-Sarkom, ITP.	<u>MF Stadium IVB</u> : als Teil von CHOP: Secondline
<p>^a Anwendungsgebiete, die für das in diesem Dossier dargestellte Anwendungsgebiet relevant sind.</p> <p>^b Im Regelfall für die Indikation CTCL nicht zu Lasten der GKV erstattungsfähig (48)</p> <p>AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome; ALL: Akute lymphatische Leukämie; AML: Akute myeloische Leukämie; CLL: Chronisch lymphatische Leukämie; CML: chronisch myeloische Leukämie; CHOP: Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin), Vincristin (Oncovin[®]), Predniso(lo)n; ECP: Extrakorporale Photopherese; IFN: Interferon alfa-2a; ITP: Idiopathische thrombozytopenische Purpura; LyP: Lymphomatoide Papulose; MF: Mycosis fungoides; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; NSCLC: Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom; i.v.: intravenös; pcALCL: primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom; PUVA: Psoralen plus UVA; s.c.: subkutan; UVA: Ultraviolettstrahlung im Wellenlängenbereich von 315 bis 380 nm</p>		

Im Folgenden werden die Wirkmechanismen der Substanzen dargestellt, die von den relevanten aktuellen Leitlinien und Konsensus-Empfehlungen für die systemische Therapie von kutanen T-Zell-Lymphomen (CTCL) empfohlen werden (12-15).

Wirkstoffe, die für CTCL in Deutschland zugelassen sind:

– Interferon

Interferone sind kleine Proteinmoleküle, die Zellen als Reaktion auf Virusinfektionen oder synthetische und biologische Auslöser bilden und sezernieren. An die Zellmembran gebundenes Interferon setzt eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang, u. a. die Induktion bestimmter Enzyme. Dieser Vorgang ist wahrscheinlich zumindest teilweise für die zellulären Reaktionen auf Interferon, wie z. B. die Inhibition der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen, die Suppression der Zellproliferation und bestimmte immunmodulierende Wirkungen, wie die Steigerung der phagozytären Aktivität von Makrophagen und die verstärkte spezifische Zytotoxizität von Lymphozyten gegenüber ihren Zielzellen verantwortlich (49).

– Interferon alfa-2a

Der genaue Mechanismus der antitumoralen Wirkung von Interferon alfa-2a ist nicht vollständig bekannt (18). Von Veränderungen in menschlichen Tumorzellen unter der Therapie mit Interferon alfa-2a wurde berichtet. So zeigen HT-29-Zellen eine signifikante Reduktion der DNS-, RNS- und Proteinsynthese (18).

Interferon alfa-2a wirkt in vitro gegen zahlreiche menschliche Tumore antiproliferativ und hemmt das Wachstum einiger in Nacktmäuse transplantierte menschlicher Tumore. In vivo wurde der wachstumshemmende Effekt von Interferon alfa-2a auf Mammakarzinom, Adenokarzinom des Dickdarms, Kolonkarzinom und Prostatakarzinom untersucht. Die antiproliferative Aktivität war unterschiedlich stark ausgeprägt (18).

Bei Mycosis fungoides wird Interferon alfa-2a häufig mit PUVA kombiniert. In der Literatur wird über Teilremissionen bei $\geq 50\%$ der Patienten und Vollremissionen bei $\geq 20\%$ der Patienten berichtet (50). Bei fortgeschrittener MF (Stadien IIB-IVB) empfiehlt die deutsche S2k-Leitlinie Interferon alfa-2a zusammen mit PUVA als Erstlinientherapie (in Stadium III auch mit Photopherese, in den Stadien IIB und IV auch mit Radiotherapie für Tumore) und für die frühen MF-Stadien IB-IIA in Kombination mit PUVA als Zweitlinientherapie (15). Nach Remission einer fortgeschrittenen Mycosis fungoides kommt Interferon alfa-2a in Kombination mit PUVA evtl. als Erhaltungstherapie infrage.

Für das Sézary Syndrom empfiehlt die deutsche S2k-Leitlinie die extrakorporale Photopherese ggf. in Kombination mit Interferon alfa-2a oder PUVA in Kombination mit Interferon alfa-2a als Erstlinientherapien (15). Bei fortgeschrittenem pcALCL/LyP mit

multifokalen Läsionen (rezidivierend evtl. mit spontaner Remission) wird Interferon alfa-2a als systemische Zweitlinientherapie empfohlen.

– **Bexaroten**

Bexaroten ist eine synthetische Verbindung, die ihre biologische Wirkungsweise durch selektive Bindung und Aktivierung der drei (α , β , γ) retinoiden X-Rezeptoren (RXR) entfaltet (17). Nach Aktivierung fungieren diese Rezeptoren als Transkriptionsfaktoren, die Prozesse wie Zelldifferenzierung und -proliferation, Apoptose und Insulinsensibilisierung regulieren.

Die Fähigkeit der RXR zur Bildung von Heterodimeren mit verschiedenen Rezeptorpartnern, die für die Zellfunktion von Bedeutung sind, deutet darauf hin, dass die biologischen Aktivitäten von Bexaroten vielfältiger sind als die von Verbindungen, die Retinsäure-Rezeptoren (RAR) aktivieren. In vitro hemmt Bexaroten das Wachstum von Tumorzelllinien, die von hämatopoetischen oder von Plattenepithelzellen abstammen. In Tierversuchen führte Bexaroten zu einer Tumorregression bzw. verhinderte eine Tumorbildung. Mit Bexaroten wurden in der Literatur bei Patienten mit fortgeschrittener Mycosis fungoides Ansprechraten von etwa 45 % berichtet (51).

Die deutsche S2k-Leitlinie „Kutane Lymphome“ empfiehlt Bexaroten sowohl in der Erstlinien-, als auch in der Zweitlinientherapie der Mycosis fungoides (15). Nach Remission einer fortgeschrittenen Mycosis fungoides kommt Bexaroten in Kombination mit PUVA evtl. als Erhaltungstherapie infrage.

Die deutsche S2k-Leitlinie „Kutane Lymphome“ empfiehlt für Patienten mit Sézary Syndrom die extrakorporale Photopherese ggf. in Kombination mit Bexaroten oder die PUVA in Kombination mit Bexaroten als Therapie der ersten Wahl. Bexaroten (bevorzugt in Kombination mit PUVA und ECP) wird beim Sézary Syndrom auch als Therapie der zweiten Wahl (nach ECP) empfohlen. Bei fortgeschrittenem pcALCL/LyP mit multifokalen Läsionen (rezidivierend evtl. mit spontaner Remission) wird Bexaroten ebenfalls als Zweitlinientherapie empfohlen (15).

– **Methoxsalen (in Kombination mit UVA)**

Methoxsalen wirkt photosensibilisierend und wird im Rahmen einer Photochemotherapie in Kombination mit lokal applizierter Ultraviolettstrahlung im Wellenlängenbereich von 315 bis 380 nm (UVA; Psoralen [Methoxsalen] plus UVA = PUVA) zur Behandlung kutaner T-Zell-Lymphome eingesetzt (15, 16).

Aufgrund seiner planaren Struktur lagert sich Methoxsalen zwischen den beiden Strängen der DNS-Doppelhelix ein und bildet lockere Komplexe mit den Pyrimidin-Basen (Interkalierung). Bei Bestrahlung mit UVA bildet das interkalierte Methoxsalen mit den Pyrimidin-Basen der DNS Monoaddukte. Werden diese Monoaddukte erneut durch Bestrahlung mit UVA photoaktiviert, bilden sich Quervernetzungen zwischen den DNS-Strängen, sogenannte Cross-

Links (phototoxische Typ-I-Reaktion). Auch sogenannte Typ-II-Reaktionen der Psoralene wurden an Membransystemen und bei Enzyminaktivierungen beobachtet, wobei dem Singulett-Sauerstoff eine Rolle als aktives Zwischenprodukt zugeschrieben wird (16).

Das Aktionsspektrum der Psoralene liegt zwischen 320 und 400 nm mit einem Maximum bei 330 bis 360 nm. PUVA bewirkt eine Hemmung der DNS-Synthese, eine Erhöhung der Rate an Schwesterchromatid-Austauschen und eine Vermehrung von Chromosomen-Aberrationen. Diese Veränderungen persistieren zum Teil über den aktuellen Zellzyklus hinaus und inhibieren die Zell-Proliferation. PUVA bewirkt außerdem Veränderungen der Membranoberfläche und der Oberflächenantigene, wodurch (z.B. bei Mastzellen) Änderungen der Zellfunktion verursacht werden (16).

Die deutsche S2k-Leitlinie „Kutane Lymphome“ empfiehlt PUVA für Mycosis fungoides in den Stadien I, IIB-IVB (ggf. in Kombination mit Interferon alfa-2a oder Bexaroten, in den Stadien IIB und IV auch mit Radiotherapie für Tumore, in Stadium III auch mit Photopherese) als Erstlinientherapie (15). In den MF-Stadien IB-IIA kann PUVA in Kombination mit Interferon alfa-2a oder Bexaroten als Zweitlinientherapie angewendet werden. Nach Remission einer fortgeschrittenen Mycosis fungoides kann PUVA plus Interferon alfa-2a, Bexaroten oder Methotrexat als Erhaltungstherapie infrage kommen.

Beim Sézary Syndrom stuft die S2k-Leitlinie die ECP ggf. in Kombination mit PUVA sowie PUVA in Kombination mit Interferon alfa-2a und/oder Bexaroten als Therapien der ersten Wahl ein. Beim fortgeschrittenen pcALCL/LyP ist PUVA ebenfalls erste Wahl (15).

Wirkstoffe, die für NHL in Deutschland zugelassen sind:

– Methotrexat (i.v.)

Das Folsäureanalogon Methotrexat hemmt kompetitiv die Dihydrofolat-Reduktase (20, 45). Dihydrofolat wird durch dieses Enzym zu Tetrahydrofolat reduziert, das als Carrier für C1-Gruppen bei der Synthese von Purin-Nukleotiden und Thymidylaten verwendet wird. Daher bewirkt Methotrexat eine Akkumulation zellulärer Folate und hemmt die DNS-Synthese, die DNS-Reparatur und die Zellnachbildung. Extrazelluläre freie Methotrexat-Konzentrationen ab 10^{-8} mol/l hemmen die Thymidylatsynthese, Konzentrationen ab 10^{-7} mol/l die Purinsynthese.

Die deutsche S2k-Leitlinie „Kutane Lymphome“ stuft niedrig dosiertes Methotrexat für die MF im Stadium III zusammen mit Photopherese als Erstlinien- und für die MF in den Stadien IIB-IVB zusammen mit lokaler Radiotherapie für Tumore als Zweitlinientherapie ein (15). Bei fortgeschrittener MF in Remission kommt Methotrexat in Kombination mit PUVA evtl. als Erhaltungstherapie infrage.

Für das Sézary Syndrom wird niedrig dosiertes Methotrexat (bevorzugt in Kombination mit PUVA und ECP) als Therapie der zweiten Wahl eingestuft. Für CD30+ lymphoproliferative Erkrankungen (fortgeschrittenes pcALCL oder Lymphomatoide Papulose mit multifokalen

Läsionen, rezidivierend evtl. mit spontaner Remission) wird niedrig dosiertes Methotrexat als Erstlinientherapie empfohlen (15).

– Cladribin

Die selektive Toxizität von Cladribin gegenüber bestimmten normalen und malignen Lymphozyten- und Monozytenpopulationen basiert auf den relativen Aktivitäten von Desoxycytidinkinase und Desoxynukleotidase (24). Cladribin passiert die Zellmembranen passiv.

In Zellen, in denen das Verhältnis von Desoxycytidinkinase zu Desoxynukleotidase hoch ist, wird Cladribin durch Desoxycytidinkinase zu 2-Chlor-2'-Desoxy- β -D-AMP phosphoryliert. Da Cladribin resistent gegen Desaminierung durch Adenosin-Desaminase ist und es in Lymphozyten und Monozyten wenig Desoxynukleotidase gibt, akkumuliert 2-Chlor-2'-Desoxy- β -D-AMP intrazellulär und wird anschließend in das aktive Desoxynukleotidtriphosphat 2-Chlor-2'-Desoxy- β -D-ATP konvertiert. Zellen mit hoher Aktivität von Desoxycytidinkinase und niedriger Aktivität von Desoxynukleotidase werden selektiv abgetötet, weil sich intrazellulär toxische Desoxynukleotide anreichern. Zellen mit hohen Desoxynukleotidkonzentrationen sind nicht in der Lage, einsträngige DNS-Brüche korrekt zu reparieren. Die gebrochenen DNS-Enden aktivieren das Enzym Poly(ADP-Ribose)polymerase, was in einen NAD- (Nicotinamidadeninukleotid-) und ATP-Abbau mit Störung des zellulären Metabolismus resultiert. Es gibt auch Hinweise, dass 2-Chlor-2'-Desoxy- β -D-ATP in die DNS sich teilender Zellen inkorporiert wird und dadurch die DNS-Synthese blockiert (24).

In der deutschen S2k-Leitlinie „Kutane Lymphome“ wird Cladribin für Mycosis fungoides im Stadium IVB und für das Sézary Syndrom jeweils als Zweitlinientherapie empfohlen (15).

– Fludarabin

Fludarabinphosphat wird rasch zu 2F-Ara-A dephosphoryliert, das in die Zellen aufgenommen und intrazellulär durch Deoxycytidin-Kinase zum aktiven Triphosphat, 2F-Ara-ATP, phosphoryliert wird. Dieser Metabolit verhindert die DNS-Synthese durch Hemmung der Ribonukleotid-Reduktase, der DNS-Polymerasen α/δ und ϵ sowie der DNS-Primase und DNS-Ligase. Darüber hinaus findet eine partielle Hemmung der RNS-Polymerase II und die folgende Reduktion der Proteinsynthese statt. Obwohl einige Aspekte des Wirkungsmechanismus von 2F-Ara-ATP bis jetzt unklar sind, kann angenommen werden, dass die Wirkungen auf die DNS-, RNS- und Proteinsynthese zur Hemmung des Zellwachstums beitragen, wobei die DNS-Synthesehemmung als dominierender Faktor hervorzuheben ist. In-vitro-Untersuchungen zeigten zusätzlich, dass die Einwirkung von 2F-Ara-A auf CLL-Lymphozyten eine ausgeprägte DNS-Fragmentierung und Zelltod auslöst, die charakteristisch für die Apoptose sind (23).

In der deutschen S2k-Leitlinie „Kutane Lymphome“ wird Fludarabin für Mycosis fungoides Stadium IVB und für das Sézary Syndrom jeweils als Zweitlinientherapie empfohlen (15).

CHOP-Polychemotherapie

Die Wirkungsmechanismen der CHOP-Komponenten Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison werden bei den jeweiligen Einzelsubstanzen beschrieben. Grundsätzlich sind aber gemäß S2k-Leitlinie Monochemotherapien mit z.B. Gemcitabin (52) bzw. Doxorubicin (53) Polychemotherapien aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils vorzuziehen, da letztere eine massive Immunsuppression ohne Verbesserung des Überlebens induzieren (15, 54).

– Cyclophosphamid

Cyclophosphamid ist ein Alkylanz, das durch DNS-Alkylierung zytotoxisch wirkt (22). Die alkylierenden Cyclophosphamid-Metaboliten induzieren DNS-Strangbrüche und Vernetzungen der DNS-Stränge bzw. DNS-Proteinvernetzungen („cross-links“). Im Zellzyklus verlangsamt es die Passage durch die G2-Phase. Die zytotoxische Wirkung von Cyclophosphamid ist nicht zellzyklusphasenspezifisch, aber zellzyklusspezifisch.

In der deutschen S2k-Leitlinie „Kutane Lymphome“ wird Cyclophosphamid für Mycosis fungoides Stadium IVB in der Zweitlinie als Monotherapie und als Teil einer CHOP-Polychemotherapie empfohlen (15).

– Chlorambucil

Chlorambucil ist ein aromatisches Stickstofflost-Derivat, das als bifunktionelles alkylierendes Agens wirkt. Zusätzlich zur Hemmung der DNS-Replikation induziert Chlorambucil die Apoptose in Zellen durch Anreicherung von p53 im Zytosol und der anschließenden Aktivierung eines Apoptose-Aktivators (Bax). Damit wird die Zellproliferation und die Bildung neuer maligner Zellen gehemmt (27).

Chlorambucil wird von der S2k-Leitlinie zusammen mit einem Steroid (Winkelmann-Schema) als Zweitlinientherapie für das Sézary Syndrom empfohlen (15).

– Doxorubicin

Doxorubicin ist ein Anthrazyklin. Anthrazykline werden zu den Antibiotika gezählt und führen unter anderem durch Störung der Replikation und Transkription der DNS eine Apoptose herbei. Doxorubicin beeinträchtigt die DNS-Synthese insbesondere durch DNS-Interkalation, Topoisomerase II-Hemmung und Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) (21). Die Interkalation des Doxorubicinmoleküls hemmt RNS- und DNS-Polymerasen durch Störung der Basenerkennung und Sequenzspezifität. Die Topoisomerase II-Hemmung verursacht Einzel- und Doppelstrangbrüche der DNS-Helix. Die DNS-Spaltung ist ebenfalls

auf die chemische Reaktion mit hochreaktiven Sauerstoffspezies wie dem Hydroxyl-Radikal OH⁻ zurückzuführen. Mutagenese und Chromosomenaberrationen sind die Folge.

Nicht polyethylenglykolisiertes Doxorubicin wird von der S2k-Leitlinie im Rahmen einer CHOP-Polychemotherapie als Zweitlinientherapie für das Mycosis fungoides-Stadium IVB empfohlen (15).

– **Vincristin**

Vinca-Alkaloide wie z.B. Vincristinsulfat sind klassische „Spindelgifte“ (26). Sie binden an das mikrotubuläre Protein Tubulin und hemmen die Zellteilung während der Metaphase, indem sie sowohl die Polymerisation von Tubulin und die anschließende Bildung von Mikrotubuli verhindern als auch die Depolymerisation existierender Mikrotubuli induzieren.

Vincristin wird von der deutschen S2k-Leitlinie im Rahmen einer CHOP-Polychemotherapie als Zweitlinientherapie für Mycosis fungoides-Stadium IVB empfohlen (15).

– **Prednison/Prednisolon**

Die Anwendung von Glucocorticoiden (Steroiden) wie z.B. Prednison oder Prednisolon erfolgt in onkologischen Anwendungsgebieten in der Regel im Rahmen von Kombinations-Chemotherapien. In höheren als den zur Substitution erforderlichen Dosen wirken Prednison/Prednisolon rasch antiphlogistisch (antiexsudativ und antiproliferativ) und verzögert immunsuppressiv (19, 25). Sie hemmen die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen, z. B. von lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen.

In der deutschen S2k-Leitlinie „Kutane Lymphome“ werden Prednison/Prednisolon als Teil einer CHOP-Polychemotherapie für Mycosis fungoides Stadium IVB sowie als Teil des Winkelmann-Schemas („Chlorambucil/Steroid“) jeweils als Zweitlinienoption empfohlen (15).

Weitere, in der LL empfohlene Wirkstoffe

Die Vielzahl an Therapiemöglichkeiten, die für Patienten mit CTCL in der deutschen S2k-Leitlinie „Kutane Lymphome“ empfohlen werden, verdeutlicht die Dringlichkeit von effektiven Wirkstoffen, die schnell ansprechen und eine lange krankheitsfreie Zeit ermöglichen. So werden u.a. durch Experteneinschätzung für besonders schwerwiegende Krankheitsverläufe auch Optionen empfohlen, die bislang keine Zulassung in Deutschland haben, aber sich eben bei diesen Patienten als wirksam zeigten. Um ein möglichst ganzheitliches Bild der Herausforderungen der Therapie aufzuzeigen, werden daher im Folgenden auch die in den Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe dargestellt, die bislang keine Zulassung für CTCL haben.

– **Denileukin diftitox**

Denileukin diftitox ist ein rekombinantes IL-2-Diphtherie-Toxin-Konjugat, das die zytotoxische Wirkung des Diphtherie-Toxins auf Zellen, die den IL-2-Rezeptor exprimieren, überträgt (43). Dazu wurde die Rezeptor-bindende Domäne des Diphtherie-Toxins durch ein Interleukin-2 (IL-2)-Molekül ersetzt (55). Nach der Bindung an den IL-2-Rezeptor auf der Zelloberfläche (z. B. von CD25-positiven Lymphomzellen) wird Denileukin diftitox durch Rezeptor-vermittelte Endozytose in die Zelle aufgenommen. Nach der Aufnahme kommt es zur Azidifikation, die für die Translokation des Fragment A des Diphtherie-Toxins in das Zytoplasma wesentlich ist. Das internalisierte Fragment A katalysiert die Spaltung von Nicotinamidadenindinukleotid zu Nicotinamid, was in einem Transfer von ADP auf den Elongationsfaktor-2 resultiert. Die ADP-Ribosylierung von EF-2 verursacht die Hemmung der mRNA-Verlängerung und damit letztendlich eine Hemmung der Proteinsynthese (55).

Gegenwärtig ist Denileukin diftitox nicht auf dem Markt verfügbar. In der aktuellen deutschen S2k-Leitlinie wird die Substanz deshalb nicht empfohlen (15).

– Acitretin

Acitretin ist ein synthetisches, aromatisches Analogon der Retinsäure und der Hauptmetabolit von Etretinat (39). Es führt bei Psoriasis und Verhornungsstörungen zu einer Normalisierung der Proliferations-, Differenzierungs- und Verhornungsvorgänge der Epidermiszelle. Für CTCL oder NHL ist es in Deutschland nicht zugelassen, laut deutscher S2k-Leitlinie wird es bei früher MF, Stadium IB-IIA bei Kontraindikation als Alternative zu Bexaroten empfohlen (15).

– Alemtuzumab

Alemtuzumab bindet an CD52, ein Antigen auf der Zelloberfläche, das in hohen Konzentrationen auf T- (CD3+) und B-Lymphozyten (CD19+) und in niedrigen Konzentrationen auf natürlichen Killerzellen, Monozyten und Makrophagen vorkommt (40). CD52 ist auf Neutrophilen, Plasmazellen oder Knochenmark-Stammzellen wenig oder nicht nachweisbar. Alemtuzumab wirkt durch antikörperabhängige, zellvermittelte Zytolyse und komplementvermittelte Lyse nach Zelloberflächenbindung an T- und B-Lymphozyten.

Die deutsche S2k-Leitlinie „Kutane Lymphome“ empfiehlt Alemtuzumab für Mycosis fungoides in den Stadien III und IVB sowie für das Sézary Syndrom (i.v. oder niedrig dosiert s.c.) jeweils als Zweitlinientherapie (15).

– HDAC-Inhibitoren

Bei therapieresistenten und fortgeschrittenen Tumorerkrankungen stehen, so die S2k-Leitlinie „Kutane Lymphome“, alternativ die in den USA zugelassenen Histon-Deacetylase-Inhibitoren Vorinostat (seit 2006) und Romidepsin (seit 2011) zur Verfügung (15, 41, 42). Eine spezielle Empfehlung zugunsten dieser Substanzen enthält die Leitlinie nicht (15). Die S2k-Leitlinie weist auch darauf hin, dass außerhalb von Europa mehrere HDAC-Inhibitoren (Vorinostat, Romidepsin) zur Behandlung des Sézary Syndroms zugelassen sind (15).

– Gemcitabin

Das Pyrimidin-Analogon Gemcitabin wirkt zellphasenspezifisch und tötet Zellen hauptsächlich während der DNS-Synthese (S-Phase) ab (44). Unter bestimmten Bedingungen blockiert es die Zellprogression am Übergang von der G1- zur S-Phase.

Gemcitabin wird durch Nucleosidkinasen intrazellulär zu einem wirksamen Diphosphat-Nukleosid und einem Triphosphat-Nukleosid metabolisiert. Das Diphosphat-Nukleosid blockiert die Ribonukleotidreduktase, die alleinig die Reaktion katalysiert, welche Deoxynukleosidtriphosphate für die DNS-Synthese liefert. Die Hemmung dieses Enzyms durch Diphosphat-Nukleosid bewirkt eine allgemeine Reduktion der Konzentration von Deoxynukleosiden und speziell von Deoxynukleosidtriphosphaten. Des Weiteren konkurriert Triphosphat-Nukleosid mit Deoxynukleosidtriphosphaten um den Einbau in die DNS (Selbst-Potenzierung).

Gemcitabin kann in geringem Ausmaß ebenfalls in die RNS eingebaut werden. Durch die Reduktion an intrazellulärem Deoxynukleosidtriphosphat wird der Einbau des Triphosphat-Nukleosids in die DNS verstärkt. Die DNS-Polymerase Epsilon ist nicht in der Lage, Gemcitabin zu entfernen und die gebildeten DNS-Stränge zu reparieren. Nachdem Gemcitabin in die DNS eingebaut wurde, erfolgt der Einbau eines weiteren Nukleotids in den DNS-Strang. Nach diesem Einbau resultiert eine vollständige Hemmung der weiteren DNS-Synthese (maskierter Kettenabbruch). Nach Einbau in die DNS scheint Gemcitabin den programmierten Zelltod (Apoptose) zu induzieren.

Die deutsche S2k-Leitlinie „Kutane Lymphome“ empfiehlt Gemcitabin als Monotherapie für Mycosis fungoides in den Stadien IIB bis IVB in der Zweitlinie (15). Bei fortgeschrittenem pcALCL/LyP mit multifokalen Läsionen (rezidivierend evtl. mit spontaner Remission) sowie bei Sézary Syndrom wird Gemcitabin ebenfalls jeweils als Zweitlinientherapie empfohlen. Gemäß S2k-Leitlinie sind Monochemotherapien mit z.B. Gemcitabin (52) bzw. Doxorubicin (53) Polychemotherapien aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils vorzuziehen, da letztere eine massive Immunsuppression ohne Verbesserung des Überlebens induzieren (15, 54).

– Pralatrexat

Pralatrexat ist ein Folatantagonist, der durch Bindung an Folattransporterproteine wie Reduced Folate-Carrier 1 und als Substrat der Folylpolyglutamylsynthetase in den Tumorzellen akkumuliert. Durch Hemmung der Dihydrofolatreduktase kommt es zu einer Unterbrechung der DNS-Synthese mit nachfolgendem Tumorzelltod (46).

In der deutschen S2k-Leitlinie „Kutane Lymphome“ wird Pralatrexat als Zweitlinienoption für die Mycosis fungoides-Stadien IIB-IVB als empfohlen (15).

– Pegyliertes liposomales Doxorubicin

Die polyethylenglykolisierte Liposomen-Formulierung von Doxorubicin-HCl enthält an der Oberfläche gebundene hydrophile Methoxypolyethylenglykol-Ketten, die aus der Liposomenoberfläche herausragen und eine Schutzschicht schaffen, die Wechselwirkungen zwischen der Lipid-Doppelmembran und Plasmabestandteilen vermindern und eine längere Zirkulation der Liposomen im Blutkreislauf ermöglichen (47). Polyethylenglykolisierte Liposomen können intakt durch die geschädigten Blutgefäße der Tumoren hindurchtreten (extravasieren). Polyethylenglykolisierte Liposomen besitzen darüber hinaus eine Lipidmatrix mit geringer Permeabilität und ein wässriges Puffersystem im Inneren, die gemeinsam dafür sorgen, dass Doxorubicin-HCl während der Zirkulationszeit in den Liposomen eingeschlossen bleibt.

Die deutsche S2k-Leitlinie „Kutane Lymphome“ empfiehlt pegyliertes liposomales Doxorubicin als Monotherapie für Mycosis fungoides in den Stadien IIB bis IVB sowie für das Sézary Syndrom jeweils als Zweitlinientherapie (15). Pegyliertes liposomales Doxorubicin in der Indikation kutane Lymphome ist in Deutschland jedoch von der Erstattung durch die gesetzlichen Krankenkassen ausgeschlossen (48). Gemäß S2k-Leitlinie sind Monochemotherapien mit z.B. Gemcitabin (52) bzw. Doxorubicin (53) Polychemotherapien aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils vorzuziehen, da letztere eine massive Immunsuppression ohne Verbesserung des Überlebens induzieren (15, 54).

– **Allogene Stammzelltransplantation**

Bei der allogenen Stammzelltransplantation (alloSCT) werden multipotente Stammzellen aus dem Knochenmark oder peripherem Blut eines HLA-identischen Spenders einem Patienten zur Behandlung hämatologischer Malignome infundiert (56). Bei der Prozedur muss die hämatopoetische und die Immunfunktion des Patienten durch eine vorausgegangene Chemotherapie (Konditionierungstherapie) ausgeschaltet werden, damit er die infundierten Zellen akzeptiert und sich im Empfänger ein neues hämatopoetisches System bilden kann. Während der Bildung des neuen hämatopoetischen Systems ist der Patient einige Zeit panzytopenisch und hängt vollständig von supportiven Maßnahmen zur Verhinderung und Behandlung der Komplikationen von Panzytopenie und Konditionierungstherapie ab. Die alloSCT hat bei fortgeschrittener MF ein kuratives Potential, ist jedoch mit erheblichen Risiken und einer nicht zu unterschätzenden Früh-Mortalität assoziiert (12).

Die deutsche S2k-Leitlinie „Kutane Lymphome“ stuft die alloSCT für die fortgeschrittene Mycosis fungoides (Stadien IIB-IVB) und für das Sézary Syndrom jeweils als Zweitlinienoption („für ausgewählte Patienten kann eine allogene Stammzelltransplantation indiziert sein“) ein (15).

Schlussfolgerungen

Die zielgerichtete Therapie mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Brentuximab Vedotin stellt eine innovative Option im bisher palliativen Setting der Behandlung kutaner Z-Zell-

Lymphome dar. Der Wirkmechanismus von Brentuximab Vedotin unterscheidet sich grundsätzlich von allen bisher zur Verfügung stehenden Therapieoptionen.

Die wichtigsten Unterschiede zu den Wirkmechanismen der in den Leitlinien empfohlenen alternativen Therapien sind die Folgenden:

- Spezifische Wirkung auf Lymphomzellen über den CD30-Rezeptor:
 - Das intakte Antikörper-Wirkstoff-Konjugat bindet an den CD30-Rezeptor, der nur von aktivierten B-Zellen, T-Zellen sowie eosinophilen Granulozyten exprimiert wird. Eine CD30-Expression auf anderen nicht-malignen Zellen ist nicht bekannt (8).
- Der aktive Bestandteil von Brentuximab Vedotin, Monomethyl-Auristatin E, wird erst innerhalb der CD30-positiven Tumorzelle durch proteolytische Spaltung freigesetzt.
- MMAE bindet sich an Tubulin, zerstört das Mikrotubuli-Netzwerk innerhalb der Zelle, unterbricht den Zellzyklus und löst den programmierten Zelltod (Apoptose) der CD30-exprimierenden Tumorzelle aus (1, 5).

Unterschiede zu Methoxsalen/UVA (PUVA)

Die Photochemotherapie mit PUVA wirkt ausschließlich im Hautbereich, ihre Wirksamkeit wird durch die UVA-Eindringtiefe in die Haut begrenzt (12). PUVA hemmt die DNS-Synthese, erhöht die Raten von Schwesterchromatid-Austauschen und Chromosomen-Aberrationen (16). Brentuximab Vedotin wirkt dagegen systemisch gegen Lymphomzellen durch einen starken zytostatischen Wirkstoff, der über die Bindung an CD30-Rezeptoren direkt in die Lymphomzellen gelangt. Die Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin ist im Gegensatz zur PUVA nicht auf die Hautmanifestationen kutaner Lymphome beschränkt.

Unterschiede zu Interferon alfa-2a

Interferone setzen eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang, u. a. die Induktion von Enzymen (18), die die Zellproliferation supprimieren und zur Immunmodulation (Steigerung der phagozytären Aktivität von Makrophagen, verstärkte spezifische Zytotoxizität von Lymphozyten) führen. In vitro wirkt Interferon alfa-2a gegen menschliche Tumore antiproliferativ und hemmt das Wachstum einiger in Nacktmäuse transplantierte menschlicher Tumore.

Im Unterschied zu Brentuximab Vedotin wirken Interferone nicht gezielt gegen Lymphomzellen. Es kann auch angenommen werden, dass der zytostatische Effekt von Monomethyl-Auristatin E ausgeprägter ist als der Effekt der Interferone.

Unterschiede zu Bexaroten

Bexaroten bindet die drei (α , β , γ) retinoiden X-Rezeptoren selektiv und aktiviert sie. Diese Rezeptoren sind Transkriptionsfaktoren und regulieren Prozesse wie Zelldifferenzierung

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

und -proliferation, Apoptose und Insulinsensibilisierung (17). Die Substanz hemmt in vitro das Wachstum von Tumorzelllinien und führte in Tierversuchen zur Tumorregression.

Im Unterschied zu Brentuximab Vedotin wirkt Bexaroten nicht spezifisch auf Lymphomzellen. Bexaroten wirkt über die retinoiden X-Rezeptoren, während Brentuximab Vedotin in CD30-positiven Lymphomzellen intrazellulär gezielt ein starkes Zytostatikum (MMAE) freisetzt, das das Mikrotubuli-Netzwerk innerhalb der Zelle zerstört, den Zellzyklus unterbricht und den programmierten Zelltod induziert (5).

Unterschiede zu Methotrexat

Methotrexat hemmt kompetitiv die Dihydrofolat-Reduktase (20, 45). Dihydrofolat wird durch dieses Enzym zu Tetrahydrofolat reduziert, einem Carrier für C1-Gruppen bei der Synthese von Purin-Nukleotiden und Thymidylaten. Methotrexat bewirkt eine Akkumulation zellulärer Folate und hemmt die DNS-Synthese, die DNS-Reparatur und die Zellnachbildung.

Methotrexat wirkt im Gegensatz zu Brentuximab Vedotin unspezifisch und nicht nur gegen Lymphomzellen. Während Methotrexat in die Folsäure-Synthese eingreift, wirkt Brentuximab Vedotin durch Zerstörung des Mikrotubuli-Netzwerks (5).

Unterschiede zu Chemotherapeutika

Die bisher bei CTCL eingesetzten Chemotherapeutika wirken in der Regel unspezifisch zytostatisch, d.h. sowohl Lymphomzellen als auch andere nicht maligne Zellen sind in vergleichbarer Weise von den Effekten dieser Arzneimittel betroffen (22, 44). Die Folge sind hohe Nebenwirkungswirkungsraten und dosislimitierende Toxizitäten. Die zielgerichtete, spezifische intrazelluläre Applikation der Wirkkomponente von Brentuximab Vedotin ermöglicht eine deutliche Reduktion dieser Problematik.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
ADCETRIS [®] wird angewendet zur	Ja	15.12.2017	D

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung (siehe Abschnitt 5.1).			
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben aus Tabelle 2-3 sind der Fachinformation von Brentuximab Vedotin entnommen (Stand: Dezember 2017) (1).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
ADCETRIS® wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin Lymphom (HL): nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationstherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt.	25.10.2012
ADCETRIS® wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (sALCL).	25.10.2012
ADCETRIS® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT (siehe Abschnitt 5.1).	24.06.2016

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Entsprechend den oben gestellten Anforderungen wurde der Wortlaut aus der aktuell vorliegenden Fachinformation zu ADCETRIS[®] entnommen (Stand der Information: Dezember 2017) (1).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Ziel der Informationsbeschaffung war es, die bestverfügbare Evidenz für das Arzneimittel, das zugelassene Anwendungsgebiet sowie aktuelle Behandlungsregime im Anwendungsgebiet zu identifizieren.

Abschnitt 2.1.1

Die Informationen für Abschnitt 2.1.1 wurden seitens Takeda der deutschen Fachinformation für Brentuximab Vedotin entnommen, da diese die wesentlichen Informationen hinsichtlich der administrativen Angaben enthält (1).

Abschnitt 2.1.2

Der Wirkmechanismus wurde anhand der deutschen Fachinformation sowie der europäischen Produktinformationen für Brentuximab Vedotin sowie anhand öffentlich verfügbarer wissenschaftlicher Publikationen beschrieben (1, 57).

Die wissenschaftlichen Publikationen wurden durch eine freie Suche im medizinischen Fachportal MEDLINE[®] (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) identifiziert.

Den identifizierten Leitlinienempfehlungen zu den Behandlungsalternativen liegen eine orientierende Recherche nach Leitlinien im Internet sowie eine bibliografische Recherche nach Leitlinien zugrunde.

Orientierende Recherche nach Leitlinien im Internet

Die orientierende Recherche nach Leitlinien wurde online in den Leitliniendatenbanken der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF; URL: <http://www.awmf.org>), des Guidelines International Network (G-I-N; URL: <http://www.g-i-n.net>), des National Guideline Clearinghouse (NGC; URL: <http://www.guideline.gov>), des National Comprehensive Cancer Network (NCCN; URL: <http://www.nccn.org>), der American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT; URL: <http://www.asbmt.org>) sowie der European Society for Medical Oncology (ESMO; URL: <http://www.esmo.org>) durchgeführt.

Orientierende Recherche nach Fachinformationen im Internet

Die orientierende Suche nach Fachinformationen von Substanzen, die für die Indikationen NHL und/oder CTCL arzneimittelrechtlich zugelassen sind und/oder in den aktuell relevanten Leitlinien und Konsensus-Empfehlungen empfohlen werden, erfolgte durch Auswertung der Leitlinien, anhand der Webseite fachinfo.de, den Webseiten der Herstellerfirmen und den Schweizerischen und US-Amerikanischen Arzneimittelinformationssystemen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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. Younes A. CD30-targeted antibody therapy. *Current opinion in oncology*. 2011;23(6):587-93.
3. Sutherland MSK, Sanderson RJ, Gordon KA, Andreyka J, Cerveny CG, Yu C, et al. Lysosomal Trafficking and Cysteine Protease Metabolism Confer Target-specific Cytotoxicity by Peptide-linked Anti-CD30-Auristatin Conjugates. *Journal of Biological Chemistry*. 2006;281(15):10540-7.
4. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(18):2190-6.
5. Francisco JA, Cerveny CG, Meyer DL, Mixan BJ, Klussman K, Chace DF, et al. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood*. 2003;102(4):1458-65.
6. Pro B, Perini GF. Brentuximab vedotin in Hodgkin's lymphoma. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(10):1415-21.
7. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *The New England Journal of Medicine*. 2010;363(19):1812-21.
8. Duvic M. CD30+ neoplasms of the skin. *Curr Hematol Malig Rep*. 2011;6(4):245-50.
9. Hughey LC. Practical Management of CD30(+) Lymphoproliferative Disorders. *Dermatol Clin*. 2015;33(4):819-33.
10. 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.
11. Danish HH, Liu S, Jhaveri J, Flowers CR, Lechowicz MJ, Esiashvili N, et al. Validation of cutaneous lymphoma international prognostic index (CLUPI) for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Leukemia & lymphoma*. 2016;57(12):2813-9.

12. 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.
13. 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.
14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) T-Cell Lymphomas, Version 2.2017, February 21, 2017 2017 [updated 02.2017; cited 2017 letzter Zugriff 15. Juni 2017]. Available from: <http://cutaneouslymphoma.stanford.edu/docs/nhl.pdf>.
15. 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).
16. Galderma Laboratorium GmbH. Fachinformation Meladinine® 10 mg Tabletten, Stand November 2014; 2014. Available from: www.fachinfo.de.
17. Eisai Ltd. Fachinformation Targretin® 75 mg Weichkapseln, Stand Mai 2015; 2015. Available from: www.fachinfo.de.
18. Roche Pharma AG. Fachinformation Roferon®-A 3; 4,5; 6; 9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung, Stand Dezember 2016; 2016. Available from: www.fachinfo.de.
19. Ratiopharm GmbH. Prednisolon-ratiopharm® 5 mg / 50 mg Tabletten, Stand August 2017; 2017. Available from: www.fachinfo.de.
20. Pfizer GmbH. Fachinformation Methotrexat "Lederle" Lösung 25 mg/- 50 mg; Stand Juni 2016; 2016. Available from: www.fachinfo.de.
21. Hikma Pharma GmbH. Fachinformation Ribodoxo, Stand Februar 2017; 2017. Available from: www.fachinfo.de.
22. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Endoxan, Stand Januar 2015; 2015. Available from: www.fachinfo.de.
23. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Fludarabinmedac, Stand März 2017; 2017. Available from: www.fachinfo.de.
24. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation Leustatin, Stand Juli 2013; 2013. Available from: www.fachinfo.de.
25. Ratiopharm GmbH. Fachinformation Prednison-ratiopharm® 5 mg Tabletten, Stand Mai 2017; 2017. Available from: www.fachinfo.de.
26. Teva GmbH. Fachinformation Vincristinsulfat-TEVA®, 1 mg / ml Injektionslösung, Stand März 2016; 2016. Available from: www.fachinfo.de.
27. Aspen Pharma Trading Limited. Fachinformation Leukeran, Stand März 2016; 2016. Available from: www.fachinfo.de.
28. 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.
29. Teva GmbH. Fachinformation Mitoxantron TEVA®, 2 mg/ml Injektionslösung, Stand November 2016; 2016. Available from: www.fachinfo.de.
30. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Holoxan, Stand Januar 2015; 2015. Available from: www.fachinfo.de.

31. Hikma Pharma GmbH. Fachinformation Riboposid, Stand Februar 2017; 2017. Available from: www.fachinfo.de.
32. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Asparaginase 5000 E/ 10000 E medac, Stand Oktober 2016; 2016. Available from: www.fachinfo.de.
33. Hikma Pharma GmbH. Fachinformation Bendamustin Ribosepharm 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand Februar 2017; 2017. Available from: www.fachinfo.de.
34. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Bleomedac, Stand April 2015; 2015. Available from: www.fachinfo.de.
35. cell pharm GmbH. Fachinformation ARA-cell ® 100 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand Juni 2015; 2015.
36. Baxter Oncology GmbH. Fachinformation Ixoten, Stand April 2017; 2017. Available from: www.fachinfo.de.
37. Teva GmbH. Fachinformation Vinblastinsulfat Teva®, 1 mg/ml Injektionslösung, Stand September 2016; 2016. Available from: www.fachinfo.de.
38. STADApHarm GmbH. Fachinformation Eldisine, Stand Juli 2017; 2017.
39. Dermapharm AG. Fachinformation Acicutan 10 mg/25 mg Hartkapseln, Stand September 2016; 2016. Available from: www.fachinfo.de.
40. Sanofi Genzyme. Fachinformation Lemtrada, Stand Juni 2016; 2016. Available from: www.fachinfo.de.
41. Gloucester Pharmaceuticals Inc. Prescribing Information Istodax, Stand 2009; 2009.
42. Merck & Co. Inc. Prescribing Information Zolinza, Stand Dezember 2015; 2015.
43. Eisai Inc. Prescribing Information Ontak®, Stand August 2011; 2011.
44. Fresenius Kabi Oncology Plc. Fachinformation Gemcitabin Kabi 38 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand März 2015; 2015 [updated März 2015]. Available from: www.fachinfo.de.
45. Pfizer GmbH. Fachinformation Methotrexat "Lederle" Tabletten. Stand Juni 2016 2016. Available from: www.fachinfo.de.
46. Mundipharma Medical Company. Fachinformation Folutyn®, Stand Februar 2017; 2017.
47. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation Caelyx, Stand Januar 2017; 2017. Available from: www.fachinfo.de.
48. 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/>.
49. MSD Sharp & Dohme GmbH. Fachinformation IntronA® 18 Mio. I.E./3 ml, – 25 Mio. I.E./2,5 ml Injektions- oder Infusionslösung, Stand 09/2017 2017. Available from: www.fachinfo.de.
50. Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatologic Therapy*. 2003;16(4):311-21.
51. Duvic M, Hymes K, Heald P, Breneman D, Martin AG, Myskowski P, et al. Bexarotene is effective and safe for treatment of refractory advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma: multinational phase II-III trial results. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(9):2456-71.
52. 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.

53. 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.
54. 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.
55. Kaminetzky D, Hymes KB. Denileukin diftitox for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Biologics : Targets & Therapy*. 2008;2(4):717-24.
56. Virmani P, Zain J, Rosen ST, Myskowski PL, Querfeld C. Hematopoietic Stem Cell Transplant for Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. *Dermatologic Clinics*. 2015;33(4):807-18.
57. 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.