

# 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 10 i.V.m.  
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Brentuximab Vedotin (nAWG)**

**Dossierbewertung vom 1. November 2016**

Datum des Amendments: 15. Dezember 2016

## **Inhaltsverzeichnis**

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1. Hintergrund.....	6
2. Fragestellung.....	6
3. Liste der verwendeten Quellen .....	7
4. Ergebnisse zum Zusatznutzen für Patienten mit $\geq 2$ Risikofaktoren .....	8
4.1 Charakterisierung der Studienpopulation.....	8
4.2 Mortalität .....	12
4.3 Morbidität .....	13
4.4 Sicherheit.....	18
5. Zusammenfassung .....	23
Referenzen.....	24

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenfassung der Interaktionstests für Mortalität und Morbidität für Patienten mit 1 Risikofaktor vs. $\geq 2$ Risikofaktoren .....	8
Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation und Patienten mit $\geq 2$ Risikofaktoren in SGN35-005 (AETHERA) zum Baseline .....	8
Tabelle 3: Vorherige krebbsbedingte Therapien in der Studienpopulation und Patienten mit $\geq 2$ Risikofaktoren in SGN35-005 (AETHERA) .....	10
Tabelle 4: Analysepopulationen in Studie SGN35-005 (AETHERA) .....	11
Tabelle 5: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in Studie SGN35-005 (AETHERA) – ITT Population und Patienten mit $\geq 2$ Risikofaktoren.....	12
Tabelle 6: Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben IRF-Bewertung in Studie SGN35-005 (AETHERA) – ITT-Population und Patienten mit $\geq 2$ Risikofaktoren .....	13
Tabelle 7: Ergebnisse Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (TTBS) in Studie SGN35-005 (AETHERA) – ITT-Population und Patienten mit $\geq 2$ Risikofaktoren.....	14
Tabelle 8: Ergebnisse Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (TTAllo) in Studie SGN35-005 (AETHERA) – ITT-Population und Patienten mit $\geq 2$ Risikofaktoren.....	14
Tabelle 9: Zusammenfassung der Ergebnisse für EQ-5D-VAS in Studie SGN35-005 (AETHERA) – ITT-Population und Patienten mit $\geq 2$ Risikofaktoren (ohne Imputation fehlender Werte) <sup>1)</sup> .....	15
Tabelle 10: Zusammenfassung der Ergebnisse für EQ-5D-VAS in Studie SGN35-005 (AETHERA) – ITT-Population und Patienten mit $\geq 2$ Risikofaktoren (mit Imputation fehlender Werte) <sup>1)</sup> .....	16
Tabelle 11: Zusammenfassung der Ergebnisse für Hospitalisierung in Studie SGN35-005 (AETHERA) – ITT-Population und Patienten mit $\geq 2$ Risikofaktoren .....	17
Tabelle 12: Zusammenfassung der Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse in Studie SGN35-005 (AETHERA) - ITT-Population und Patienten mit $\geq 2$ Risikofaktoren (Safety Population) ..	18
Tabelle 13: Zusammenfassung der Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gemäß MedDRA Systemorganklasse und Preferred Term mit Inzidenz $\geq 10$ % in Studie SGN35-005 (AETHERA) – Patienten mit $\geq 2$ Risikofaktoren (Safety Population) .....	19
Tabelle 14: Zusammenfassung der Ergebnisse für das Auftreten von peripherer Neuropathie gemäß MedDRA Systemorganklasse und Preferred Term in Studie SGN35-005 (AETHERA) – Patienten mit $\geq 2$ Risikofaktoren (Safety Population) .....	20
Tabelle 15: Zusammenfassung der Ergebnisse für das Auftreten von peripherer Neuropathie Grad 3 gemäß MedDRA Systemorganklasse und Preferred Term in Studie SGN35-005 (AETHERA) – Patienten mit $\geq 2$ Risikofaktoren (Safety Population) .....	21
Tabelle 16: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Rückbildung peripherer Neuropathie gemäß MedDRA Systemorganklasse und Preferred Term in Studie SGN35-005 (AETHERA) – Patienten mit $\geq 2$ Risikofaktoren (Safety Population) .....	22

## Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alaninaminotransferase
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
AST	Aspartataminotransferase
ATA	Anti-therapeutische Antikörper
BSC	Best Supportive Care
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CR	Vollständiges Ansprechen
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EOT	End of Treatment
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life 5-Dimensional
FDG	Fluordesoxyglukose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HL	Hodgkin-Lymphom
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
INV	Investigator
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i.v.	Intravenös
IRF	Independent Review Facility
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
max	Maximal
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
Min	Minuten
MRU	Inanspruchnahme medizinischer Leistungen
MW	Mittelwert
N	Anzahl

NCI	National Cancer Institute
NLPHL	Noduläres Lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom
OS	Overall Survival
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	Progression-free Survival
PR	Partielles Ansprechen
PRO	Patient-reported Outcome
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
SD	Standardabweichung
StD	Krankheitsstabilisierung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TTAllo	Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation
TTBS	Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen
TTNT	Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung
TTP	Zeit bis zur Tumorprogression
TTTF	Zeit bis zum Therapieversagen
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
ULN	Upper Limit of Normal
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vgl	Vergleiche
ZN	Zusatznutzen

## 1. Hintergrund

Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) 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 10 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+ Hodgkin-Lymphom (HL) mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 21. Juli 2016 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie SGN35-005 (AETHERA) für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximab Vedotin und Best Supportive Care (BSC) im Vergleich zu Placebo und BSC zur Behandlung von Patienten mit Hodgkin-Lymphom (HL) und Progressionsrisiko nach autologer Stammzelltransplantation (ASCT).

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin in seiner Sitzung am 25. Oktober 2016 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 22. Juli 2016 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wurde am 01. November 2016 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 6. Dezember 2016 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Aufgrund der Ausführungen des pU in der mündlichen Anhörung sowie dessen mit der schriftlichen Stellungnahme vorgelegten Unterlagen bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine zusammenfassende Darstellung und Bewertung der Ergebnisse für Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren.

## 2. Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 22. November 2016 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Interaktionstests zur Mortalität und Morbidität für Patienten mit 1 Risikofaktor vs.  $\geq 2$  Risikofaktoren sowie die mit dem Herstellerdossier eingereichten Analysen für Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren aus der bewertungsrelevanten Studie SGN35-005 (AETHERA) zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin dargestellt und 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 22. November 2016 (1)
- Herstellerdossier (2) und statische Auswertungen des pU zu Brentuximab Vedotin für Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren (3)
- Studienbericht (4) inkl. Studienprotokoll (5) und statistischem Analyseplan (6) der Studie SGN35-005 (AETHERA)

## 4. Ergebnisse zum Zusatznutzen für Patienten mit $\geq 2$ Risikofaktoren

Tabelle 1: Zusammenfassung der Interaktionstests für Mortalität und Morbidität für Patienten mit 1 Risikofaktor vs.  $\geq 2$  Risikofaktoren

Studie SGN35-005 (AETHERA)	p-Wert	Interaktionseffekt
Gesamtüberleben (OS)	0,081	Hinweis
Progressionsfreies Überleben (PFS)	0,02	Beleg
Zeit bis zum Therapieversagen (TTTF)	0,001	Beleg
Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (TTNT)	0,003	Beleg
Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (TTAllo)	0,027	Beleg

(Quelle: Ergänzende Datenauswertung des pU)

### 4.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation und Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren in SGN35-005 (AETHERA) zum Baseline

Studie Charakteristika Kategorie	Brentuximab Vedotin + BSC		Placebo + BSC	
	ITT N=165	$\geq 2$ RF N=144 <sup>1)</sup>	ITT N=164	$\geq 2$ RF N=136 <sup>1)</sup>
<i>Alter (Jahre)</i> MW (SD) Median (min;max)	35,6 (12,0) 33,0 (18; 71)	35,5 (12,1) k. A.	33,5 (11,4) 3,0 (17; 76)	32,6 (10,3) k. A.
<i>Altersklassen n (%)</i> < 45 Jahre $\geq 45$ Jahre < 65 Jahre $\geq 65$ Jahre	132 (80,0) 33 (20,0) 160 (97,0) 5 (3,0)	115 (79,9) 29 (20,1) 140 (97,2) 4 (2,8)	140 (85,4) 24 (14,6) 161 (98,2) 3 (1,8)	118 (86,8) 18 (13,2) 136 (100) 0
<i>Geschlecht, n (%)</i> Männlich Weiblich	76 (46,1) 89 (53,9)	64 (44,4) 80 (55,6)	97 (59,1) 67 (40,9)	80 (58,8) 56 (41,2)
<i>Körpergewicht, n (%)</i> $\leq 100$ kg > 100 kg	145 (77,9) 20 (12,1)	128 (88,9) 16 (11,1)	148 (90,2) 16 (9,8)	123 (90,4) 13 (9,6)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> Asiate Schwarz oder Afroamerikaner Weiß Andere	2 (1,2) 10 (6,1) 153 (92,7) 0	2 (1,4) 7 (4,9) 135 (93,7) 0	3 (1,8) 2 (1,2) 156 (95,1) 0	2 (1,5) 2 (1,5) 130 (95,6) 2 (1,5)
<i>Region, n (%)</i> Nordamerika EU Andere	67 (40,6) 75 (45,5) 23 (13,9)	k. A. k. A. k. A.	68 (41,5) 71 (43,3) 25 (15,2)	k. A. k. A. k. A.



Studie Charakteristika Kategorie	Brentuximab Vedotin + BSC		Placebo + BSC	
	ITT N=165	≥ 2 RF N=144 <sup>1)</sup>	ITT N=164	≥ 2 RF N=136 <sup>1)</sup>
<b>SGN35-005 (AETHERA)</b>				
<i>ECOG Performance Status n (%)</i>				
0	87 (52,7)	73 (50,7)	97 (59,1)	82 (60,3)
1	77 (46,7)	70 (48,6)	67 (40,9)	54 (39,7)
2 <sup>2)</sup>	1 (0,6)	1 (0,7)	0	0
<i>Zeit von der HL-Diagnose bis zur ersten Dosis (Monate)</i>				
n (%)	165	144	162	134
MW (SD)	25,0 (21,3)	25,3 (22,3)	24,6 (21,0)	25,3 (22,6)
<i>Krankheitsstadium bei initialer HL Dosis, n (%)</i>				
Stadium I	1 (1,0)	1 (1,0)	5 (3,0)	4 (3,0)
Stadium II	73 (44,2)	62 (43,1)	61 (37,2)	53 (39,0)
Stadium III	48 (29,1)	41 (28,5)	45 (27,4)	34 (25,0)
Stadium IV	43 (26,1)	40 (27,8)	51 (31,1)	44 (32,4)
Unbekannt	0	0	2 (1,2)	1 (1,0)
<i>Knochenmarkbefall nach Versagen der Erstlinientherapie, n (%)<sup>3)</sup></i>	6 (3,6)	5 (3,5)	6 (3,7)	5 (3,7)
<i>B-Symptome nach Versagen der Erstlinientherapie, n (%)<sup>3)</sup></i>	47 (28,5)	47 (32,6)	40 (24,4)	40 (29,4)
<i>Extranodalbefall bei prä-ASCT-Rezidiv, n (%)</i>	54 (32,7)	52 (36,1)	53 (32,3)	52 (38,2)
<i>PET-Status vor ASCT, n (%)</i>				
FDG-avid	64 (38,8)	64 (44,4)	51 (31,1)	50 (36,7)
FDG-negativ	56 (33,9)	36 (25,0)	57 (34,8)	32 (23,5)
Nicht erfolgt <sup>4)</sup>	45 (27,3)	44 (30,5)	56 (34,1)	54 (39,7)

<sup>1)</sup> Post-hoc ausgewertete Daten für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren.

<sup>2)</sup> Der Patient im Interventionsarm wies bei Randomisierung einen ECOG Performance Status von 1 auf, welcher sich vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation auf einen Wert von 2 verschlechterte.

<sup>3)</sup> bei refraktären Krankheitsverläufen oder bis zur Progression oder Rezidiv nach einer Erstlinientherapie

<sup>4)</sup> Prä- ASCT FDG-PET-Scans waren per Protokoll nicht erforderlich.

Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; BSC: Best Supportive Care; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FDG: Fluordesoxyglukose; HL: Hodgkin Lymphom; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; n: Anzahl; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; RF: Risikofaktor; SD: Standardabweichung

Tabelle 3: Vorherige krebsbedingte Therapien in der Studienpopulation und Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren in SGN35-005 (AETHERA)

Studie Charakteristika Kategorie	Brentuximab Vedotin + BSC		Placebo + BSC	
	ITT N=165	$\geq 2$ RF N=144 <sup>1)</sup>	ITT N=164	$\geq 2$ RF N=136 <sup>1)</sup>
Irgendeine vorherige krebsbedingte systemische Erstlinientherapie, n (%)	165 (100,0)	k. A.	164 (100,0)	k. A.
Vorherige krebsbedingte systemische Erstlinientherapie				
ABVD	119 (72,1)	k. A.	129 (78,7)	k. A.
BEACOPP <sup>2)</sup>	26 (15,8)	k. A.	20 (12,2)	k. A.
Andere <sup>3)</sup>	20 (12,1)	k. A.	15 (9,1)	k. A.
Bestes klinisches Ansprechen erreicht mit vorheriger krebsbedingter systemischer Erstlinientherapie				
CR	59 (35,8)	k. A.	58 (35,4)	k. A.
PR	55 (33,3)	k. A.	52 (31,7)	k. A.
StD	14 (8,5)	k. A.	15 (9,1)	k. A.
PD	36 (21,8)	k. A.	38 (23,2)	k. A.
Unbekannt	1 (0,6)	k. A.	1 (0,6)	k. A.
Anzahl vorheriger krebsbedingter systemischer Salvage-Therapien pro Patient, n (%)				
MW (SD)	1,8 (1,1)	k. A.	1,7 (1,0)	k. A.
Bestes klinisches Ansprechen erreicht mit der letzten krebsbedingten systemischen Salvage-Therapie, n (%)				
CR	67 (40,1)	k. A.	70 (42,7)	k. A.
PR	56 (33,9)	k. A.	56 (34,1)	k. A.
StD	42 (25,5)	k. A.	38 (23,2)	k. A.
Zwei oder mehr vorangegangene Salvage-Therapien, n (%)	71 (43,0)	71 (49,3)	78 (47,6)	78 (57,4)
Anzahl Patienten mit > 1 vorheriger ASCT, n (%)	5 (3,0)	k. A.	10 (6,1)	k. A.
Zeit von der ASCT bis zur ersten Dosis der Studienbehandlung (Tage)				
n	165	k. A.	162	k. A.
MW (SD)	39,8 (3,9)	k. A.	40,1 (4,1)	k. A.

<sup>1)</sup> Post-hoc ausgewertete Daten für für Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren.

<sup>2)</sup> beinhaltet BEACOPP Standard und eskalierend

<sup>3)</sup> beinhaltet Kombinationen aus ABVD und/oder BEACOPP und andere Regime

Abkürzungen: ABVD: Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin; ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; BEACOPP: Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Oncovin, Procarbazin und Prednison; BSC: Best Supportive Care; CR: Vollständiges Ansprechen; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; n: Anzahl; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; PD: Progressive Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen; RF: Risikofaktor; SD: Standardabweichung; StD: Krankheitsstabilisierung

Tabelle 4: Analysepopulationen in Studie SGN35-005 (AETHERA)

Studie	Gesamt	Brentuximab Vedotin + BSC	Placebo + BSC
SGN35-005 (AETHERA)	N (%)	N (%)	N (%)
<b>Studienpopulation</b>			
Intention-to-treat Population (ITT)	329 (100)	165 (100)	164 (100)
Safety Population (SAS)	327 (99,4)	167 <sup>1)</sup> (101,2)	160 <sup>1) 2)</sup> (97,6)
Per-Protocol Population (PP)	258 (78,4)	126 (76,4)	132 (80,5)
Population mit $\geq 2$ Risikofaktoren <sup>3)</sup>	280 (85,1)	144 (87,8)	136 (82,9)
<b>Studienpopulation mit <math>\geq 2</math> Risikofaktoren</b>			
Population mit $\geq 2$ Risikofaktoren <sup>3)</sup>	280 (100)	144 (100)	136 (100)
Safety Population mit $\geq 2$ Risikofaktoren	278 (99,3)	146 <sup>1)</sup> (101,4)	132 <sup>1) 2)</sup> (97,1)

<sup>1)</sup> Zwei Patienten der Kontrollgruppe erhielten eine Dosis Brentuximab Vedotin.

<sup>2)</sup> Zwei Patienten zogen ihre Einverständniserklärung zurück.

<sup>3)</sup> Quelle: Datenauswertung des pU. Im Studienbericht zur Studie SGN35-005 (AETHERA) keine Darstellung der Studienpopulation nach Anzahl Risikofaktoren.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; N: Anzahl; PP: Per Protokoll; SAS: Safety Analysis Set

## 4.2 Mortalität

### Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen zwei Datenschnitte vor. Bei den Auswertungen handelt es sich um Interimsanalysen, die finale Analyse ist für 2020 (10-Jahresüberlebensrate) vorgesehen. Weitere Zwischenauswertungen sind für das 6- und 8-Jahres-Überleben geplant. Neben der Auswertung der Studienpopulation im Studienbericht hat der pU Post-hoc-Analysen des Endpunktes für Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren vorgelegt.

Basierend auf dem Datenschnitt vom 18.08.2014 betrug die geschätzte 4-Jahres-gesamtüberlebensrate unter Brentuximab Vedotin 71 % (95 %-KI: 53 %; 83 %) und unter Placebo 81 % (95 %-KI: 71 %; 87 %).

Zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts (14.10.2015) waren in der SGN35-005-(AETHERA)-Studie in beiden Therapiearmen etwa gleich viele Patienten verstorben, 21 % der Patienten unter Brentuximab Vedotin + BSC und 19 % der Patienten unter Placebo + BSC. Das mediane Überleben wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

Bei Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren war der Anteil verstorbenen Patienten mit 20 % im Brentuximab Vedotin-Arm und 21 % vergleichbar. Das mediane Überleben wurde in beiden Populationen und Vergleichsarmen nicht erreicht.

*Tabelle 5: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in Studie SGN35-005 (AETHERA) – ITT Population und Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren*

Studie SGN35-005 (AETHERA)	Brentuximab Vedotin + BSC			Placebo + BSC			BV + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio <sup>2)</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>3)</sup>
1. Interimsanalyse – Datenschnitt 18.08.2014 <sup>4)</sup>							
ITT gesamt	165	28 (17)	n. e.	164	25 (15)	n. e.	1,15 [0,67; 1,97] p = 0,62
$\geq 2$ RF	144	k. A.	k. A.	136	k. A.	k. A.	k. A.
2. Interimsanalyse – Datenschnitt 14.10.2015 <sup>5)</sup>							
ITT gesamt	165	34 (21)	n. e.	164	31 (19)	n. e. [55,4; n. e.]	1,12 [0,69; 1,82] p = 0,66
$\geq 2$ RF	144	29 (20)	n. e.	136	29 (21)	n. e. [55,4; n. e.]	0,95 [0,56; 1,58] p = 0,83

<sup>1)</sup> Anzahl Patienten in der Auswertung

<sup>2)</sup> Berechnung des Hazard Ratio für die Behandlung basierend auf Cox Proportion Hazard Modell stratifiziert nach zwei Stratifizierungsfaktoren: Bestes Ansprechen auf eine Salvage-Therapie prä-ASCT und HL-Status bei Randomisierung.

<sup>3)</sup> Berechnung der p-Werte für die Behandlung basierend auf einem Log-Rank-Test und Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse, stratifiziert nach zwei Stratifizierungsfaktoren: Bestes Ansprechen auf eine Salvage-Therapie prä-ASCT und HL-Status bei Randomisierung.

<sup>4)</sup> Mediane OS-Beobachtungszeit von 30 Monaten (min; max: [0; 50]) zum Datenschnitt 18.08.2014.

<sup>5)</sup> keine Angaben zur medianen Beobachtungszeit

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; BV: Brentuximab Vedotin; HL: Hodgkin Lymphom; ITT: Intention-to treat; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; RF: Risikofaktor

### 4.3 Morbidität

#### Progressionsfreies Überleben

Das Progressionsfreie Überleben wurde durch ein unabhängiges Prüfkomitee bewertet. Zum Zeitpunkt der primären Analyse erlitten 36 % der Patienten im Brentuximab Vedotin + BSC-Arm und 46 % der Patienten im Placebo + BSC-Arm ein PFS-Ereignis. Das Risiko eines PFS-Ereignisses verringerte sich für Patienten unter Behandlung mit Brentuximab Vedotin + BSC um 43 %, im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo + BSC (HR: 0,57; 95 %-KI [0,40; 0,81]; p = 0,0013). Das mediane PFS war entsprechend um 18,8 Monate verlängert (Brentuximab Vedotin + BSC: 42,9 Monate; Placebo + BSC: 24,1 Monate).

Das Resultat der primären Analyse wird durch die Analyse des letzten Datenschnittes für beide Populationen bestätigt. Für die gesamte Studienpopulation beträgt das HR = 0,58 (95 %-KI: 0,41; 0,81; p-Wert = 0,0014), für Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren HR = 0,49 (95 %-KI [0,34; 0,71]; p = 0,0001). Das mediane PFS verlängerte sich unter der Behandlung mit Brentuximab Vedotin + BSC um 18,4 Monate in der Gesamtpopulation, um 30,6 Monate für Patienten  $\geq 2$  Risikofaktoren.

*Tabelle 6: Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben IRF-Bewertung in Studie SGN35-005 (AETHERA) – ITT-Population und Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren*

Studie SGN35-005 (AETHERA)	Brentuximab Vedotin + BSC			Placebo + BSC			BV + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio <sup>2)</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>3)</sup>
Primäre Analyse – Datenschnitt 18.08.2014							
ITT gesamt	165	60 (36)	42,9 [30,4; 42,9]	164	75 (46)	24,1 [11,5; n. e.]	0,57 [0,40; 0,81] p = 0,0013
$\geq 2$ RF	144	k. A.	k. A.	136	k. A.	k. A.	k. A.
Nachbeobachtung – Datenschnitt 14.10.2015							
ITT gesamt	165	61 (37)	42,9 [34,3; n. e.]	164	76 (46)	24,5 [11,5; n. e.]	0,58 [0,41; 0,81] p = 0,0014
$\geq 2$ RF	144	52 (36)	42,9 [34,8; n. e.]	136	68 (50)	12,3 [6,24; 43,99]	0,49 [0,34; 0,71] p = 0,0001

<sup>1)</sup> Anzahl Patienten in der Auswertung

<sup>2)</sup> Berechnung des Hazard Ratio für die Behandlung basierend auf Cox Proportion Hazard Modell stratifiziert nach zwei Stratifizierungsfaktoren: Bestes Ansprechen auf eine Salvage-Therapie prä-ASCT und HL-Status bei Randomisierung.

<sup>3)</sup> Berechnung der p-Werte für die Behandlung basierend auf einem Log-Rank-Test und Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse, stratifiziert nach zwei Stratifizierungsfaktoren: Bestes Ansprechen auf eine Salvage-Therapie prä-ASCT und HL-Status bei Randomisierung.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; BV: Brentuximab Vedotin; HL: Hodgkin Lymphom; IRF: Independent Review Facility; ITT: Intention-to treat; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; RF: Risikofaktor

### Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (TTBS)

Für den Endpunkt TTBS liegt eine post-hoc durchgeführte Auswertung vor. Zum Zeitpunkt des Datenschnittes traten in beiden Behandlungsarmen bei ca. gleich vielen Patienten B-Symptome auf. Im Brentuximab Vedotin + BSC-Arm waren 13 % der Patienten, im Vergleichsarm waren 12 % der Patienten betroffen.

*Tabelle 7: Ergebnisse Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (TTBS) in Studie SGN35-005 (AETHERA) – ITT-Population und Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren*

Studie SGN35-005 (AETHERA)	Brentuximab Vedotin + BSC			Placebo + BSC			BV + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N <sup>1)2)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio <sup>3)</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>4)</sup>
Nachbeobachtung – Datenschnitt 14.10.2015							
ITT gesamt	165	21 (13)	n. e.	161	20 (12)	n. e.	0,89 [0,48; 1,65] p = 0,72
$\geq 2$ RF	144	20 (14)	n. e.	133	20 (15)	n. e.	0,79 [0,42; 1,47] p = 0,45

<sup>1)</sup> Anzahl Patienten in der Auswertung

<sup>2)</sup> Auswertungspopulation unterscheidet sich um N=3 Patienten. Zwei Patienten im Placebo-Arm wiesen zum Zeitpunkt der Randomisierung eine B-Symptomatik auf und wurden deshalb nicht für die Analyse berücksichtigt. Zum Verbleib des übrigen Patienten werden keine Angaben gemacht.

<sup>3)</sup> Berechnung des Hazard Ratio für die Behandlung basierend auf Cox Proportion Hazard Modell stratifiziert nach zwei Stratifizierungsfaktoren: Bestes Ansprechen auf eine Salvage-Therapie prä-ASCT und HL-Status bei Randomisierung.

<sup>4)</sup> Berechnung der p-Werte für die Behandlung basierend auf einem Log-Rank-Test und Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse, stratifiziert nach zwei Stratifizierungsfaktoren: Bestes Ansprechen auf eine Salvage-Therapie prä-ASCT und HL-Status bei Randomisierung.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; BV: Brentuximab Vedotin; HL: Hodgkin Lymphom; ITT: Intention-to treat; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; RF: Risikofaktor; TTBS: Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen

### Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (TTAllo)

Der Endpunkt TTAllo wurde post-hoc ausgewertet. In der SGN35-005 (AETHERA)-Studie begannen bis zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes (14.10.2015) 9 % der Patienten unter Brentuximab Vedotin + BSC und 15 % der Patienten unter Placebo + BSC eine allogene Stammzelltransplantation. Für Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren waren es 8 % im Interventionsarm und 17 % im Kontrollarm. In dieser Population zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Brentuximab Vedotin + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC (HR: 0,41; 95 %-KI [0,20; 0,85]; p = 0,01).

*Tabelle 8: Ergebnisse Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (TTAllo) in Studie SGN35-005 (AETHERA) – ITT-Population und Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren*

Studie SGN35-005 (AETHERA)	Brentuximab Vedotin + BSC			Placebo + BSC			BV + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95 %-KI] Monate	Hazard Ratio <sup>2)</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>3)</sup>
Nachbeobachtung – Datenschnitt 14.10.2015							

Studie SGN35-005 (AETHERA)	Brentuximab Vedotin + BSC			Placebo + BSC			BV + BSC vs. Placebo + BSC
ITT gesamt	165	15 (9)	n. e.	164	25 (15)	n. e.	0,56 [0,29; 1,05] p = 0,07
≥ 2 RF	144	11 (8)	n. e.	136	23 (17)	n. e.	0,41 [0,20; 0,85] p = 0,01

<sup>1)</sup> Anzahl Patienten in der Auswertung

<sup>2)</sup> Berechnung des Hazard Ratio für die Behandlung basierend auf Cox Proportion Hazard Modell stratifiziert nach zwei Stratifizierungsfaktoren: Bestes Ansprechen auf eine Salvage-Therapie prä-ASCT und HL-Status bei Randomisierung.

<sup>3)</sup> Berechnung der p-Werte für die Behandlung basierend auf einem Log-Rank-Test und Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse, stratifiziert nach zwei Stratifizierungsfaktoren: Bestes Ansprechen auf eine Salvage-Therapie prä-ASCT und HL-Status bei Randomisierung.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; BV: Brentuximab Vedotin; HL: Hodgkin Lymphom; ITT: Intention-to treat; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; RF: Risikofaktor; TTAlo: Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation

### EQ-5D Visual Analogue Scale:

Die Ergebnisse der deskriptiven Auswertung der EQ-5D-VAS werden abgebildet, sofern ≥ 70 % der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt erreichbaren Werte dargestellt sind.

Die Rücklaufquote in der SGN35-005 (AETHERA) war während des gesamten Beobachtungszeitraums hoch und lag bezogen auf die erwarteten Werte durchgehend über 80 %. Diese hohe Rücklaufquote ließ sich auch bezogen auf die ITT-Population beobachten. Nach 24 Monaten lag diese immer noch in beiden Behandlungsarmen bei annähernd 70 % (siehe Tabelle 20 Nutzenbewertung).

In der Gesamtpopulation kann im Verlauf von Studienbeginn bis Studienende ein leichter Anstieg des mittleren VAS-Wertes beobachtet werden. Im Interventionsarm Brentuximab Vedotin + BSC lag der mittlere VAS-Wert bei 77,6 und nach 24 Monaten bei 85,3 Punkten. Der Mittelwert stieg auch im Vergleichsarm Placebo + BSC leicht an, von 77,9 zu Studienbeginn auf 85,0 nach 24 Monaten. Bei Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren stellt sich der Anstieg des mittleren VAS-Wertes im Vergleich zur Gesamtpopulation nahezu identisch dar (Brentuximab Vedotin + BSC: Studienbeginn 77,9 und nach 24 Monaten 87,8; Placebo + BSC: Studienbeginn 78,6 und nach 24 Monaten 83,9).

*Tabelle 9: Zusammenfassung der Ergebnisse für EQ-5D-VAS in Studie SGN35-005 (AETHERA) – ITT-Population und Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (ohne Imputation fehlender Werte)<sup>1)</sup>*

SGN35-005 (AETHERA)	Brentuximab Vedotin + BSC			Placebo + BSC			BV + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>2)</sup>	n <sup>3)</sup>	Mittelwert [95%-KI]	N <sup>2)</sup>	n <sup>3)</sup>	Mittelwert [95%-KI]	
<b>EQ-5D-VAS Zeitpunkt</b>							<b>Mean Difference [95%-KI]</b>
<b>ITT gesamt</b>							
Studienbeginn	165	139	77,6 (75,3; 80,0)	164	128	77,9 (75,6; 80,2)	-0,30 [-3,61; 3,01] p = 0,86
12 Monate	165	93	83,7 (81,0; 86,4)	164	99	82,2 (79,4; 84,9)	1,56 [-2,31; 5,43] p = 0,43

SGN35-005 (AETHERA)	Brentuximab Vedotin + BSC			Placebo + BSC			BV + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>2)</sup>	N <sup>3)</sup>	Mittelwert [95%-KI]	N <sup>2)</sup>	N <sup>3)</sup>	Mittelwert [95%-KI]	
24 Monate	165	115	85,4 (82,6; 88,2)	164	110	85,0 (82,2; 87,7)	0,5 [-3,59; 4,40] p = 0,87
<b>≥ 2 RF</b>							
Studienbeginn	144	124	77,9 (75,4; 80,4)	136	105	78,6 (76,1; 81,1)	-0,73 [-4,29; 2,84] p = 0,69
12 Monate	144	82	83,2 (80,3; 86,2)	136	82	81,7 (78,8; 84,7)	1,46 (-2,66; 5,59) p = 0,48
24 Monate	144	103	84,8 (81,7; 87,9)	136	87	83,9 (80,7; 87,0)	0,92 [-3,48; 5,33] p = 0,68

<sup>1)</sup> Quelle: Addendum 1 Studienbericht zur Studie SGN35-005 (AETHERA)

<sup>2)</sup> Anzahl Patienten in der ITT-Auswertung

<sup>3)</sup> Da der Endpunkt erst mit der Protokolländerung 2 am 16.08.2010 in die Studie aufgenommen wurde, sind für die bis dahin 17 randomisierten Patienten die EQ-5D-Daten zu Studienbeginn nicht verfügbar. Ebenso fehlen Daten für zwei Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben. Die Rücklaufquote des abgefragten EQ-5D bezogen auf die erwarteten Werte war insgesamt hoch. Zu Baseline wurden 89 % (Intervention) vs. 83 % (Kontrolle) der zu erwarteten EQ-5D-Fragebögen vervollständigt. Dieser Anteil war zum Ende der Behandlung mit 88 % vs. 87 % und nach 24 Monaten mit 85 % und 80 % ähnlich hoch (jeweils Intervention vs. Kontrolle).

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; BV: Brentuximab Vedotin; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5-Dimensional-Visual Analogue Scale; ITT: Intention-to treat; KI: Konfidenzintervall; RF: Risikofaktor

In der Auswertung des VAS-Wertes mit Imputation fehlender Werte sank der Mittelwert in beiden Therapiearmen und in beiden Auswertungspopulationen um 3 bis 8 Punkte. Die Punktwerte waren in beiden Armen vergleichbar.

*Tabelle 10: Zusammenfassung der Ergebnisse für EQ-5D-VAS in Studie SGN35-005 (AETHERA) – ITT-Population und Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (mit Imputation fehlender Werte)<sup>1)</sup>*

SGN35-005 (AETHERA)	Brentuximab Vedotin + BSC			Placebo + BSC			BV + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>2)</sup>	N <sup>3)</sup>	Mittelwert [95%-KI]	N <sup>2)</sup>	N <sup>3)</sup>	Mittelwert [95%-KI]	
<b>EQ-5D-VAS Zeitpunkt</b>	<b>N<sup>2)</sup></b>	<b>N<sup>3)</sup></b>	<b>Mittelwert [95%-KI]</b>	<b>N<sup>2)</sup></b>	<b>N<sup>3)</sup></b>	<b>Mittelwert [95%-KI]</b>	<b>Mean Difference [95%-KI]; p-Wert</b>
<b>ITT gesamt</b>							
Studienbeginn	165	139	77,6 (75,3; 80,0)	164	128	77,9 (75,6; 80,3)	-0,30 [-3,61; 3,01] p = 0,86
12 Monate	165	158	77,7 (74,0; 81,3)	164	157	79,9 (76,3; 83,4)	-2,20 [-7,28; 2,89] p = 0,40
24 Monate	165	154	74,6 (69,6; 79,6)	164	155	74,1 (69,3; 79,0)	0,48 [-6,46; 7,41] p = 0,89
<b>≥ 2 RF</b>							
Studienbeginn	144	124	77,9 (75,4; 80,4)	136	105	78,6 (76,1; 81,1)	-0,73 [-4,29; 2,84] p = 0,68



SGN35-005 (AETHERA)	Brentuximab Vedotin + BSC			Placebo + BSC			BV + BSC vs. Placebo + BSC
12 Monate	144	138	77,9 (74,1; 81,7)	136	129	78,1 (74,0; 82,3)	-0,25 (-5,82; 5,32) p = 0,93
24 Monate	144	135	74,6 (69,3; 79,9)	136	128	71,1 (65,5; 76,8)	3,52 (-4,19; 11,23) p = 0,37

<sup>1)</sup> Eine Imputation der Werte nach LOCF wurde vorgenommen, wenn der Patient als lebend, und 0, wenn der Patient als tot verzeichnet wurde.

<sup>2)</sup> Anzahl Patienten in der Auswertung

<sup>3)</sup> Da der Endpunkt erst mit der Protokolländerung 2 am 16.08.2010 in die Studie aufgenommen wurde, sind für die bis dahin 17 randomisierten Patienten die EQ-5D-Daten zu Studienbeginn nicht verfügbar. Ebenso fehlen Daten für zwei Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; BV: Brentuximab Vedotin; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5-Dimensional-Visual Analogue Scale; KI: Konfidenzintervall

### Hospitalisierungen (ergänzend dargestellt)

*Tabelle 11: Zusammenfassung der Ergebnisse für Hospitalisierung in Studie SGN35-005 (AETHERA) – ITT-Population und Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren*

Studie Endpunkt	Brentuximab Vedotin + BSC N <sup>1)</sup> =165	Placebo + BSC N <sup>1)</sup> =164	BV + BSC vs. Placebo + BSC
SGN35-005 (AETHERA)	Patienten mit Ereignis n <sup>2)</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n <sup>2)</sup> (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>3)</sup>
<b>ITT gesamt</b>			
Hospitalisierungen	68 (41)	61 (37)	1,11 [0,85; 1,45] p = 0,50
<b><math>\geq 2</math> RF</b>			
Hospitalisierungen	60 (42)	55 (40)	1,03 [0,78; 1,37] p = 0,90

<sup>1)</sup> Anzahl Patienten in der Auswertung

<sup>2)</sup> Hospitalisierungen, die sich überschneiden, wurden als Einzelereignisse erfasst.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; BV: Brentuximab Vedotin; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; RR: Relatives Risiko

## 4.4 Sicherheit

### Unerwünschte Ereignisse

Bei Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren erlitten 98 % Patienten unter Brentuximab Vedotin + BSC ein unerwünschtes Ereignis, unter Placebo + BSC waren es 87 % der Patienten. Das Risiko eines UE NCI-CTCAE Grad  $\geq 3$  oder eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses war in der Studie SGN35-005 (AETHERA) für Patienten des Interventionsarms (56 % und 24 %) deutlich höher als für Patienten (35 % und 14 %) der Vergleichsgruppe (UE NCI-CTCAE Grad  $\geq 3$ : RR = 1,63; 95 %-KI [1,24; 2,14];  $p = 0,0003$  und SUE: RR = 1,76; 95 %-KI [1,05; 2,95];  $p = 0,03$ ). Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse traten im Brentuximab Vedotin + BSC-Arm bei 30 % der Patienten auf, im Placebo + BSC-Arm bei 5 % der Patienten (RR = 5,68; 95 %-KI [2,65; 12,18];  $p < 0,0001$ ). Der Unterschied zuungunsten einer Therapie mit Brentuximab Vedotin + BSC ist jeweils statistisch signifikant.

*Tabelle 12: Zusammenfassung der Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse in Studie SGN35-005 (AETHERA) - ITT-Population und Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren (Safety Population)*

Endpunkt Studie	Brentuximab Vedotin + BSC N <sup>1</sup> =146 <sup>2</sup>	Placebo + BSC N <sup>1</sup> =132 <sup>2</sup>	BV + BSC vs. Placebo + BSC
	Patienten mit Ereignis <sup>3</sup> , n (%)	Patienten mit Ereignis <sup>3</sup> , n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>4</sup>
<b>ITT gesamt</b>			
UE	163 (98)	142 (89)	-
UE des NCI-CTCAE-Grades $\geq 3$	93 (56)	51 (32)	1,75 [1,34; 2,27] $p < 0,0001$
SUE <sup>5</sup>	41 (25)	20 (13)	1,96 [1,20; 3,20] $p = 0,007$
Therapieabbruch aufgrund von UE	54 (32)	10 (6)	5,17 [2,73; 9,80] $p < 0,00001$
<b><math>\geq 2</math> RF</b>			
UE	143 (98)	115 (87)	-
UE des NCI-CTCAE Grades $\geq 3$	83 (57)	46 (35)	1,63 [1,24; 2,14]; $p = 0,0003$
SUE <sup>5</sup>	35 (24)	18 (14)	1,76 [1,05; 2,95]; $p = 0,03$
Therapieabbruch aufgrund von UE	44 (30)	7 (5)	5,68 [2,65; 12,18]; $p < 0,0001$

<sup>1</sup>) Anzahl Patienten in der Auswertung

<sup>2</sup>) Zwei Patienten der Kontrollgruppe erhielten eine Dosis Brentuximab Vedotin. Außerdem zogen zwei Patienten ihre Einverständniserklärung zurück.

<sup>3</sup>) Alle Ereignisse ab Prä-Dosis von Studientag 1 bis zum Ende des Berichtszeitraums der Sicherheit

<sup>4</sup>) Eigene Berechnung

<sup>5</sup>) Definiert als neu aufgetreten (zu Baseline nicht bestehend) oder verschlechternd nach erster Dosis des Studienmedikamentes

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; BV: Brentuximab Vedotin; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; NCI: National Cancer Institute; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse

Vom pU beschriebene UE von besonderem Interesse

In Tabelle 13 sind die bei  $\geq 10\%$  der Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren aufgetretenen unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Term wiedergegeben.

Unter der Behandlung mit Brentuximab Vedotin + BSC wiesen deutlich mehr Patienten Erkrankungen des Nervensystems, des Blutes und des lymphatischen Systems sowie gastrointestinale Erkrankungen auf. Das zeigte sich insbesondere durch das Auftreten von peripheren Neuropathien, Neutropenien, gastrointestinalen Beschwerden wie z. B. Erbrechen und Diarrhoe oder durch Gewichtsverlust. Nachtschweiß wiesen mehr Patienten im Placebo-Arm auf.

Eine Zusammenfassung zum Auftreten von peripherer Neuropathie findet sich in Tabelle 14 für Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren. Dabei traten bei 96 % der Patienten im Interventionsarm im Vergleich zu 20 % der Patienten im Kontrollarm periphere Neuropathien auf (RR = 4,87; 95 %-KI [3,44; 6,88];  $p < 0,0001$ ).

Bei 66 % der Patienten im Interventionsarm und 87 % der Patienten im Kontrollarm zum Ende der Nachbeobachtung alle peripheren Neuropathien zurück. Entsprechend blieben 33 % unter Brentuximab Vedotin und 13 % unter Placebo periphere Neuropathien bestehen (Tabelle 16).

*Tabelle 13: Zusammenfassung der Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse gemäß MedDRA Systemorganklasse und Preferred Term mit Inzidenz  $\geq 10\%$  in Studie SGN35-005 (AETHERA) – Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren (Safety Population)*

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Brentuximab Vedotin + BSC N <sup>1</sup> =146 <sup>2</sup>	Placebo + BSC N <sup>1</sup> =132 <sup>2</sup>
	Patienten mit Ereignis, n (%)	Patienten mit Ereignis, n (%)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
Kopfschmerz	15 (10)	11 (8)
Periphere motorische Neuropathie	32 (22)	1 (<1)
Periphere sensorische Neuropathie	80 (55)	18 (14)
<b>Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems</b>		
Neutropenie	48 (33)	17 (13)
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>		
Bauchschmerz	20 (14)	4 (3)
Diarrhoe	28 (19)	10 (8)
Erbrechen	22 (15)	9 (7)
Obstipation	17 (12)	5 (4)
Übelkeit	29 (20)	9 (7)
<b>Atemwegs-, thorakale und Mediastinalerkrankungen</b>		
Dyspnoe	16 (11)	7 (5)
Husten	24 (16)	23 (17)
<b>Erkrankungen der Haut und Unterhaut</b>		

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Brentuximab Vedotin + BSC N <sup>1)</sup> =146 <sup>2)</sup>	Placebo + BSC N <sup>1)</sup> =132 <sup>2)</sup>
	Patienten mit Ereignis, n (%)	Patienten mit Ereignis, n (%)
Juckreiz	17 (12)	9 (7)
Nachtschweiß	8 (5)	17 (13)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
Fieber	27 (18)	24 (18)
Müdigkeit	31 (21)	22 (17)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
Infektionen der oberen Atemwege	37 (25)	27 (20)
<b>Untersuchungen</b>		
Gewichtsverlust	29 (20)	7 (5)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
Appetitverlust	17 (12)	8 (6)
<b>Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-erkrankungen</b>		
Arthralgie	25 (17)	12 (9)

<sup>1)</sup> Anzahl Patienten in der Auswertung

<sup>2)</sup> Zwei Patienten der Kontrollgruppe erhielten eine Dosis Brentuximab Vedotin. Außerdem zogen zwei Patienten ihre Einverständniserklärung zurück.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; BV: Brentuximab Vedotin; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl

*Tabelle 14: Zusammenfassung der Ergebnisse für das Auftreten von peripherer Neuropathie gemäß MedDRA Systemorganklasse und Preferred Term in Studie SGN35-005 (AETHERA) – Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (Safety Population)*

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Brentuximab Vedotin + BSC N <sup>1)</sup> =146 <sup>2)</sup>	Placebo + BSC N <sup>1)</sup> =132 <sup>2)</sup>	BV + BSC vs. Placebo + BSC
	Patienten mit Ereignis, n (%)	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>3)</sup>
Jegliche periphere Neuropathie	140 (96)	26 (20)	4,87 [3,44; 6,88]; p < 0,00001
Parästhesie	13 (9)	2 (2)	
Periphere motorische Neuropathie	32 (22)	1 (1)	
Periphere sensorische Neuropathie	80 (55)	18 (14)	
Muskelschwäche	8 (5)	1 (< 1)	
Hypoesthesie	2 (1)	3 (2)	

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Brentuximab Vedotin + BSC N <sup>1)</sup> =146 <sup>2)</sup>	Placebo + BSC N <sup>1)</sup> =132 <sup>2)</sup>	BV + BSC vs. Placebo + BSC
	Patienten mit Ereignis, n (%)	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>3)</sup>
Gangstörung	k. A.	k. A.	
Neuralgie	1 (< 1)	1 (< 1)	
Amyotrophie	1 (< 1)	0	
Verminderter Vibrationssinn	1 (< 1)	0	
Hyporeflexie	1 (< 1)	0	
Peroneuslähmung	1 (< 1)	0	
Sensorische Störung	k. A.	k. A.	

<sup>1)</sup> Anzahl Patienten in der Auswertung

<sup>2)</sup> Zwei Patienten der Kontrollgruppe erhielten eine Dosis Brentuximab Vedotin. Zwei weitere Patienten zogen ihre Einverständniserklärung zurück.

<sup>3)</sup> Eigene Statistische Auswertung mittels Review Manager Version 5.3 unter Verwendung von Inverser Varianz und eines Random-Effects-Modells.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; BV: Brentuximab Vedotin; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; RR: Relatives Risiko

*Tabelle 15: Zusammenfassung der Ergebnisse für das Auftreten von peripherer Neuropathie Grad 3 gemäß MedDRA Systemorganklasse und Preferred Term in Studie SGN35-005 (AETHERA) – Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren (Safety Population)*

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Brentuximab Vedotin + BSC N <sup>1)</sup> =146 <sup>2)</sup>	Placebo + BSC N <sup>1)</sup> =132 <sup>2)</sup>
	Patienten mit Ereignis, n (%)	Patienten mit Ereignis, n (%)
Parästhesie	2 (1)	0
Periphere motorische Neuropathie	10 (7)	0
Periphere sensorische Neuropathie	16 (11)	1 (< 1)
Verminderter Vibrationssinn	1 (< 1)	0
Hyporeflexie	1 (< 1)	0

<sup>1)</sup> Anzahl Patienten in der Auswertung

<sup>2)</sup> Zwei Patienten der Kontrollgruppe erhielten eine Dosis Brentuximab Vedotin. Zwei weitere Patienten zogen ihre Einverständniserklärung zurück.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; BV: Brentuximab Vedotin; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl

*Tabelle 16: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Rückbildung peripherer Neuropathie gemäß MedDRA Systemorganklasse und Preferred Term in Studie SGN35-005 (AETHERA) – Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren (Safety Population)*

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Brentuximab Vedotin + BSC N <sup>1)</sup> =96 <sup>2)</sup>	Placebo + BSC N <sup>1)</sup> =23 <sup>2)</sup>
	Patienten mit Ereignis, n (%)	Patienten mit Ereignis, n (%)
<b>Status zum Ende der Behandlung</b>		
Patienten mit Rückbildung aller PN-Ereignisse	17 (18)	17 (74)
Patienten mit weiter bestehenden PN-Ereignisse	79 (82)	6 (26)
Grad 1	41 (43)	5 (22)
Grad 2	25 (26)	1 (4)
Grad 3	13 (14)	0
<b>Status zur letzten Nachbeobachtung</b>		
Patienten mit Rückbildung aller PN-Ereignisse	63 (66)	20 (87)
Patienten mit weiter bestehenden PN-Ereignissen zur letzten Nachbeobachtung	32 (33)	3 (13)
Grad 1	20 (21)	2 (9)
Grad 2	9 (9)	1 (4)
Grad 3	3 (3)	0

<sup>1)</sup> Anzahl Patienten in der Auswertung

<sup>2)</sup> Anzahl Patienten mit mindestens einem Ereignis peripherer Neuropathie.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; BV: Brentuximab Vedotin; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl; PN: Periphere Neuropathie

## 5. Zusammenfassung

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pU Interaktionstests für Patienten mit 1 Risikofaktor vs. Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren und zeigte für die Endpunkte Zeit bis zum Therapieversagen (TTTF), Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (TTNT) und Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (TTAllo) einen Beleg für eine Interaktion sowie für den Endpunkt Gesamtüberleben einen Hinweis für eine Interaktion.

Daher wurden die Analysen des pU für Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren für die in der Nutzenbewertung als bewertungsrelevant eingestuften Endpunkte dargestellt. Der Interpretation und Bewertung der Ergebnisse liegen dieselben Limitationen hinsichtlich des Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene zugrunde.

Auf Basis der nachträglich herangezogenen Daten für Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren ergeben sich keine Änderungen für die Nutzenbewertung zu Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®). Aufgrund der geringen Fallzahlen ist eine Schlussfolgerung hinsichtlich des Therapieeffektes in der Population Patienten mit einem Risikofaktor nicht möglich.

## Referenzen

1. Takeda. Schriftliche Stellungnahme Takeda vom 22. November 2016 zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Brentuximab Vedotin (Adcetris). 2016.
2. Takeda. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Brentuximab Vedotin (Adcetris). 2016.
3. Takeda. Statische Auswertungen zu Brentuximab Vedotin (Adcetris) für Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren. 2016.
4. Seattle Genetics. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT); clinical study report. 2014.
5. Seattle Genetics. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT); protocol and amendments. 2009.
6. Seattle Genetics. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT); statistical analysis plan. 2014.