

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Brentuximab Vedotin

Datum der Veröffentlichung: 16. April 2018

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Hintergrund.....	7
1 Einführung	8
2 Nutzenbewertung	9
2.1 Fragestellung.....	9
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	9
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	9
2.4 Studiencharakteristika	10
2.5 Endpunkte und statistische Methoden	16
2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte.....	16
2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.....	19
2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz	21
2.5.4 Statistische Methoden.....	30
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	33
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation	33
2.6.2 Mortalität.....	38
2.6.3 Morbidität.....	40
2.6.4 Lebensqualität	42
2.6.5 Sicherheit	45
2.6.6 Subgruppenanalysen	52
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	53
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Brentuximab Vedotin	53
3.2 Design und Methodik der Studie	54
3.3 Wirksamkeit	55
3.4 Lebensqualität	57
3.5 Sicherheit.....	59
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	61
5 Zusammenfassung der Bewertung	62
Referenzen	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung Studie C25001 (ALCANZA)	10
Tabelle 2:	Änderungen des Studienprotokolls der Studie C25001 (ALCANZA).....	13
Tabelle 3:	Charakterisierung der Intervention der Studie C25001 (ALCANZA).....	14
Tabelle 4:	In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte.....	16
Tabelle 5:	Verzerrungspotential der Studie C25001 (ALCANZA).....	19
Tabelle 6:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie C25001 (ALCANZA)	19
Tabelle 7:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität	21
Tabelle 8:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität	22
Tabelle 9:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	26
Tabelle 10:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	28
Tabelle 11:	Allgemeine Angaben der Studie C25001 (ALCANZA)	33
Tabelle 12:	Behandlungsdauer und Behandlungszyklen in der Sicherheitspopulation der Studie C25001 (ALCANZA)	34
Tabelle 13:	Charakterisierung der ITT-Population der Studie C25001 (ALCANZA)	34
Tabelle 14:	Nachfolgende antineoplastische Therapie in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population	36
Tabelle 15:	Rücklaufquoten der in der Studie C25001 (ALCANZA) eingesetzten PRO-Instrumente bezogen auf ITT-Population	38
Tabelle 16:	Gesamtüberleben in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population.....	39
Tabelle 17:	Objektive Ansprechrates ≥ 4 Monate in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population	40
Tabelle 18:	Ergebnisse der Symptomdomäne des Skindex-29 in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population	41
Tabelle 19:	Hospitalisierungen in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population.....	41
Tabelle 20:	Ergebnisse der visuellen Analogskala des EQ-5D in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population	42
Tabelle 21:	Ergebnisse des Gesamtscores des FACT-G in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population	43
Tabelle 22:	Responderanalysen zum Gesamtscore und der Subskalen des FACT-G in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population.....	43
Tabelle 23:	Ergebnisse des Gesamtscores und der Domänen „Emotion“ und „Funktion“ des Skindex-29 in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population.....	44
Tabelle 24:	Zusammenfassung der UE in der Sicherheitspopulation der Studie C25001 (ALCANZA).....	45
Tabelle 25:	UE mit Inzidenz ≥ 10 % in einem der Studienarme der Sicherheitspopulation der Studie C25001 (ALCANZA)	46

Tabelle 26: UE CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz $n \geq 2$ in einem der Studienarme der Sicherheitspopulation der Studie C25001 (ALCANZA)	48
Tabelle 27: SUE mit Inzidenz $n \geq 2$ in einem der Studienarme der Sicherheitspopulation der Studie C25001 (ALCANZA)	49
Tabelle 28: UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten mit Inzidenz $n \geq 2$ in einem der Studienarme der Sicherheitspopulation der Studie C25001 (ALCANZA)	50
Tabelle 29: Zusammenfassung der Rückbildung und Verbesserung der als UE klassifizierten peripheren Neuropathien in der Studie C25001 (ALCANZA)	51
Tabelle 30: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie C25001 (ALCANZA) .	62

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Studie C25001 (ALCANZA).....	14
Abbildung 2: Übersicht zu Erhebungszeitpunkten von in der Nutzenbewertung dargestellten Endpunkten der Studie C25001 (ALCANZA)	30
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population.....	39

Abkürzungsverzeichnis

CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTCL	kutanen T-Zell-Lymphom
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	ereignisfreies Überleben
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GRS	Global Response Score
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRF	Independent Review Facility
ITT	Intent-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
LyP	lymphomatoide Papulose
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MF	Mycosis fungoides
MID	Minimal Important Difference
MW	Mittelwert
mSWAT	modified severity weighted assessment tool
n.b.	nicht berechenbar/bewertbar
ORR	Objektive Ansprechrage
OS	Gesamtüberleben
pcALCL	primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom
PFS	progressionsfreies Überleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PUVA	Psoralen mit ultraviolettem Licht A
SAP	statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SS	Sézary-Syndrom
SUE	schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	unerwünschte/s Ereignis/se
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

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

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin in seiner Sitzung am 10. April 2018 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 10. Januar 2018 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 (GKV)
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 16. April 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Einführung

Kutanes T-Zell-Lymphom

Kutane Lymphome sind eine heterogene Gruppe lymphoproliferativer Neoplasien, die eine Untergruppe der Non-Hodgkin-Lymphome darstellen. Ein Großteil, ca. 75%, der kutanen Lymphome hat ihren Ursprung in reifen T-Lymphozyten und wird daher als kutanes T-Zell-Lymphom (CTCL) bezeichnet [18].

CTCL ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von weniger als 1 Fall / 100.000 Patienten pro Jahr. Für Deutschland liegen aktuelle Informationen zu Neuerkrankungen für den Zeitraum 2011 bis 2013 vor, in dem jährlich durchschnittlich 610 Neuerkrankungen zu verzeichnen waren. Davon entfielen 230 Fälle auf Frauen und 380 auf Männer. Das mediane Erkrankungsalter betrug 67 Jahre [17].

Die Einteilung des CTCL erfolgt gemäß WHO-/EORTC-Klassifikation [19] und umfasst verschiedene Unterformen, wie Mycosis fungoides (MF), Sézary-Syndrom (SS), primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom (pcALCL) oder lymphomatoide Papulose (LyP). Diese Subentitäten unterscheiden sich in Häufigkeit, klinischem Erscheinungsbild sowie Prognose. Das 5-Jahres-Überleben liegt zw. 16 und 100 % [27], je nach Subentität. Am häufigsten tritt MF auf und ist für ca. die Hälfte der CTCL verantwortlich. Nach primärer kutaner Manifestation mit ausgeprägtem Juckreiz folgt der Befall der Lymphknoten und inneren Organe. Der Verlauf ist anfangs langsam, zeigt im fortgeschrittenen Stadium eine rasche Verschlechterung und endet schließlich letal [11]. Im Gegensatz dazu zählt das SS zu den aggressiven Formen des CTCL und lediglich ein Viertel der Erkrankten überlebt die ersten 5 Jahre. SS ist gekennzeichnet durch diffuse Erythrodermie, starkem Juckreiz, Lymphknotenschwellung und im späteren Verlauf der Ausschwemmung von Sézary-Zellen ins Blut. Die Stadieneinteilung der CTCL erfolgt gemäß TNM, die Ätiologie der CTCL ist weitestgehend unbekannt.

Therapieoptionen des CTCL sind abhängig von der Subentität, dem Stadium der Erkrankung und Art der Vorbehandlung. Neben der Excision und Radiotherapie stehen u. a. Therapien mit Methotrexat, PUVA, Bexaroten, Interferon- α und Gemcitabin zur Verfügung [8].

Tumorzellen des CTCL können CD30, ein Oberflächenantigen, exprimieren. Per Definition weisen pcALCL und LyP CD30-Oberflächenantigene auf und gelten als CD30+ Neoplasien. Unterformen wie MF und SS können, aber müssen nicht, CD30 exprimieren. Bislange existieren keine eindeutigen Grenzwerte zur Definition von CD30+ Neoplasien. Jedoch werden in der Literatur Werte ab 75 % erwähnt [12,15], was bedeutet, dass 75 % der in der Tumorbiopsie untersuchten Zellen CD30 exprimieren sollten, damit ein Tumor als CD30+ bewertet wird.

Brentuximab Vedotin

Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) ist ein Wirkstoff bestehend aus einem monoklonalen CD30-Antikörper, der an ein zytotoxisches Molekül (Monomethylauristatin E) gebunden ist. Monomethylauristatin E wird mit dem monoklonalen Antikörper in die CD30+ Krebszellen geschleust und unterbindet die Zellteilung, was das Absterben der Krebszellen herbeiführt.

2 Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

Erwachsene Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung [21].

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotaler Studie gemäß EPAR

- Studie C25001 (ALCANZA): „A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Brentuximab Vedotin (SGN-35) Versus Physician’s Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma“. Die pivotaler Studie ist eine offene randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximab Vedotin (SGN-35) im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes (Methotrexat oder Bexaroten) bei Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom.

Im EPAR (European Public Assessment Report) werden die einarmigen Phase-II-Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 als supportiv herangezogen. Beide Studien schließen Patienten unterschiedlicher CTCL-Subentitäten ein. Allerdings variiert die Expression des CD30-Antigens zwischen 1–95 % bzw. 0–100 % in beiden Studienpopulationen. Zieht man als Grenzwert für eine CD30+ Erkrankung die Expression des CD30-Antigens auf 10 % der Zellen der Tumorbiopsie gemäß der Definition der pivotalen Studie C25001 (ALCANZA) heran, so weist ein Großteil der untersuchten Patientenpopulation der Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 eine CD30-Expression unter diesem Grenzwert auf. Die Patientenpopulationen weichen daher teilweise von der Zulassungspopulation ab, sodass die Studien 35-IST-001 und 35-IST-002 als nicht bewertungsrelevant betrachtet werden (weitere Ausführungen siehe Kapitel 3).

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Brentuximab Vedotin wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Brentuximab Vedotin [20],
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [10],
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie C25001 (ALCANZA) [22] sowie Zusatzanalysen [24],
- Originalpublikation der Studie C25001 (ALCANZA) [16].

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Brentuximab Vedotin basieren auf der Zulassungsstudie C25001 (ALCANZA). Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 1 und 3 charakterisiert.

Tabelle 1: Charakterisierung Studie C25001 (ALCANZA)

Charakteristikum	Beschreibung
Design	Die Studie C25001 (ALCANZA) ist eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, multi-zentrische Studie im Parallelgruppen-Design. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Sub-entität des CTCL (MF und pcALCL) und im Verhältnis 1:1 zu Brentuximab Vedotin oder einer Vergleichstherapie nach Maßgabe des Prüfarztes (Methotrexat oder Bexaroten). Der primäre Endpunkt ist Ansprechen mit einer Dauer von mindestens 4 Monaten. Daneben werden weitere Wirksamkeitsendpunkte wie Gesamtüberleben (OS) oder gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. Die maximale Therapiedauer umfasst 48 Wochen. Die anvisierte Studiendauer beträgt 5 Jahre ab Therapiebeginn des ersten Patienten. Es liegen Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit basierend auf dem Datenschnitt vom 31. Mai 2016 vor. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden noch 3 Patienten mit Brentuximab Vedotin behandelt und ein Großteil der Studienpopulation bzgl. progressionsfreiem Überleben und OS nachbeobachtet.
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche oder weibliche Patienten 18 Jahre oder älter mit den Diagnosen MF oder pcALCL • Histologisch bestätigte CD30-positive Erkrankung gemäß Befund und pathologischem Review des Zentrallabors. Für die Bestätigung der CD30-Positivität musste das Gewebe von mindestens zwei beim Screening durchgeführten Biopsien für MF und von mindestens einer beim Screening durchgeführten Biopsie für pcALCL zur Verfügung stehen. Die CD30-Positivität war definiert als membranöse, zytoplasmatische oder Golgi-Expression des CD30-Antigens durch 10 % oder mehr entweder der Gesamtzahl der Lymphozyten oder der neoplastischen Zellen mit jeder Intensität größer als Null auf einer Skala von 0 bis 3+ definiert. Ein Minimum von 10 % angefärbten Zellen in wenigstens einer Probe war erforderlich. • Die Patienten mit pcALCL mussten wenigstens eine Radiotherapie oder eine systemische Vortherapie für ihre Erkrankung erhalten haben. Patienten mit MF mussten wenigstens eine systemische Vortherapie erhalten haben. Ab Amendment 3 (4. März 2013) durften pcALCL-Patienten auch eingeschlossen werden, die nur mit Radiotherapie vorbehandelt worden waren. • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status ≤ 2 • Die nachstehend spezifizierten Laborwerte innerhalb von vier Tagen vor Gabe der ersten Dosis des Studienmedikaments: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtbilirubin $< 1,5$-facher oberer Normwert; ○ ALT oder AST < 3-facher oberer Normwert (AST und ALT können bis auf den fünffachen Normwert erhöht sein, wenn die Erhöhung auf Metastasen in der Leber zurückgeführt werden kann); ○ Kreatinin-Clearance oder berechnete Kreatinin-Clearance > 40 ml/Minute. • Röntgenologisch oder klinisch messbare oder evaluierbare Erkrankung. • Für Vortherapien ist eine 3-wöchige Wash-out-Periode erforderlich, außer für Immuntherapien für die eine Wash-out-Periode von 12 Wochen gilt. • Erholung (z. B. \leq Grad 1 Toxizität) von reversiblen Effekten einer vorausgegangenen antineoplastischen Therapie. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gleichzeitige Diagnose eines systemischen ALCL oder anderer Non-Hodgkin-Lymphome (außer LyP). • Gleichzeitige Diagnose eines Sézary-Syndroms oder einer B2-Erkrankung¹⁾.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Eine der folgenden kardiovaskulären Erkrankungen oder Befunde innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Dosis des Studienmedikaments: <ul style="list-style-type: none"> ○ Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss; ○ Herzinsuffizienz NYHA (New York Heart Association)-Klasse III oder IV; ○ Vorliegen einer aktuellen unkontrollierten kardiovaskulären Anomalie wie kardiale Arrhythmie, dekompensierte Herzinsuffizienz, Angina pectoris oder EKG-Anzeichen für akute Ischämie oder aktive Überleitungsstörungen. • Anamnese einer anderen primären Tumorerkrankung, die während der vergangenen 3 Jahre nicht in Remission war. Ausgenommen von der 3-Jahres-Grenze sind komplett resezierte Karzinome in situ wie nicht-melanöse Hautkarzinome, Zervixkarzinome in situ bei der Biopsie oder eine schuppenartige intraepitheliale Läsion beim Pap-Abstrich. • Bekannte aktive zerebrale/meningeale Erkrankung einschließlich Anzeichen oder Symptome einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie. • Bekannte HIV-Infektion. • Bekannte Positivität auf Hepatitis-B-Antigenen oder bekannte oder vermutete Hepatitis-C-Infektion. • Jede aktive systemische virale, bakterielle oder Pilz-Infektion, die eine systemische antimikrobielle Therapie erfordert innerhalb von 2 Wochen vor der Gabe der ersten Dosis des Studienmedikaments (orale Antibiotika zur Prophylaxe sind erlaubt). • Immunsuppressive Chemotherapie oder Immuntherapie (z. B. Immunglobulin-Substitution, monoklonale Antikörper) innerhalb von 12 Wochen vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation. • Kortikosteroidtherapie der CTCL innerhalb von 3 Wochen vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation. • Bekannte Hypersensitivität gegenüber rekombinanten Proteinen, murinen Proteinen oder einem sonstigen Bestandteil der Arzneimittelformulierung. • Strahlentherapie oder Behandlung mit einem anderen Prüfprodukt innerhalb von 3 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. • Progress bei früherer Therapie mit beiden Vergleichstherapien, d. h. sowohl mit Bexaroten als auch mit Methotrexat. • Orale Retinoid-Therapie unabhängig von der Indikation innerhalb von 12 Wochen vor Studieneinschluss. • Systemische Therapie mit Vitamin A in Dosen oberhalb von 15.000 IE (5.000 µg) pro Tag innerhalb von 3 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. • Anamnese einer Pankreatitis oder signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung einer Pankreatitis (z. B. frühere Pankreatitis, unkontrollierte Hyperlipidämie, exzessiver Alkoholkonsum, unkontrollierter Diabetes mellitus, Gallengangerkrankung sowie Gebrauch von Arzneimitteln, die bekannterweise die Triglyzerid-Spiegel erhöhen oder mit Pankreas-Toxizität assoziiert sind) oder Patienten, die beim Screening Lipase-Werte ab dem dreifachen oberen Normwert plus Amylase-Werte oberhalb der Norm hatten. • Vorangegangene Therapie mit Brentuximab Vedotin.
Intervention und Zahl der Patienten	Screening: 237 Patienten Randomisierung: 131 Patienten: <ul style="list-style-type: none"> • 66 Patienten: Brentuximab Vedotin (Interventionsarm) • 65 Patienten: Bexaroten o. Methotrexat nach Maßgabe des Arztes (Vergleichsarm)
Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer <ul style="list-style-type: none"> • A priori geplante Studiendauer von 5 Jahren nach Behandlungsbeginn des 1. Patienten • Erster Patient gescreent: 11. Juni 2012 • Erster Patient in Studie eingeschlossen: 13. August 2012 • Letzter Patient in Studie eingeschlossen: 31. Juli 2015 • Letzte Visite vor Datenschnitt: 26. Mai 2016

Charakteristikum	Beschreibung
	Datenschnitt für primären Wirksamkeitsendpunkt: 31. Mai 2016 Ort der Durchführung 52 Studienzentren wurden eingerichtet, in 34 Studienzentren wurden Patienten in die Studie eingeschlossen. Länder: USA; EU ²⁾ : Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Polen, Spanien, Großbritannien; Schweiz, Australien, Brasilien
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primärer Endpunkt Anteil Patienten mit mindestens 4 Monate anhaltendem objektiven Ansprechen gemäß unabhängiger Einschätzung (des Ansprechens basierend auf mSWAT (modified severity weighted assessment tool), radiologischen Untersuchungen der Lymphknoten und inneren Organen sowie Messung zirkulierender Sézary-Zellen). Sekundäre Hauptendpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten, die ein Komplettes Ansprechen zeigen • Progressionsfreies Überleben • Veränderung in der Domäne „Symptome“ des Instruments Skindex-29 Andere sekundäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse³⁾ gemäß NCI (National Cancer Institute) Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) Common Terminology Criteria für UE Version 4.03, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Laborparameter • Dauer des Ansprechens • Dauer des Ansprechens der Haut • Ereignisfreies Überleben • Konzentration von Brentuximab Vedotin und Monomethylauristatin E im Blut • Bestimmung der Immunogenität • Lebensqualität mittels Skindex-29 und FACT-G Explorative Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Qualitative und quantitative Messung der CD30-Expression in durch Biopsien gewonnenem Gewebe vor und nach der Behandlung mit Brentuximab Vedotin. • Serumkonzentration des löslichen CD30-Rezeptors • Auftreten von Gen- oder Proteinvarianten, die mit CTCL oder Brentuximab-Vedotin-Wirkmechanismus in Zusammenhang stehen • Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen • Lebensqualität gemessen mittels EQ-5D
Subgruppenanalysen	Es wurden keine Subgruppenanalysen im Studienprotokoll geplant. Im SAP wurden Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt geplant (siehe Subgruppenanalysen; S. 32).

¹⁾ Es ist unklar, was B2-Erkrankung bedeutet. Aus den Unterlagen des pU geht nicht hervor, wie B2-Erkrankung definiert war.

²⁾ Informationen zu EU-Ländern stammen aus Modul 4 des Herstellerdossiers.

³⁾ Gesamtüberleben wurde als UE erfasst.

Abkürzungen: CTCL: kutanes T-Zell-Lymphom; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; LyP: lymphomatoide Papulose; MF: Mycosis fungoides, pcALCL: anaplastisches großzelliges Lymphom, pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAP: statistischer Analyseplan; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se).

Das originale Studienprotokoll wurde am 11. Juli 2011 erstellt. Daraufhin erfolgten 5 Amendements des Protokolls, und zwar am 21. Dezember 2011, 24. Februar 2012, 4. März 2013, 3. Juli 2013 und am 2. Dezember 2014.

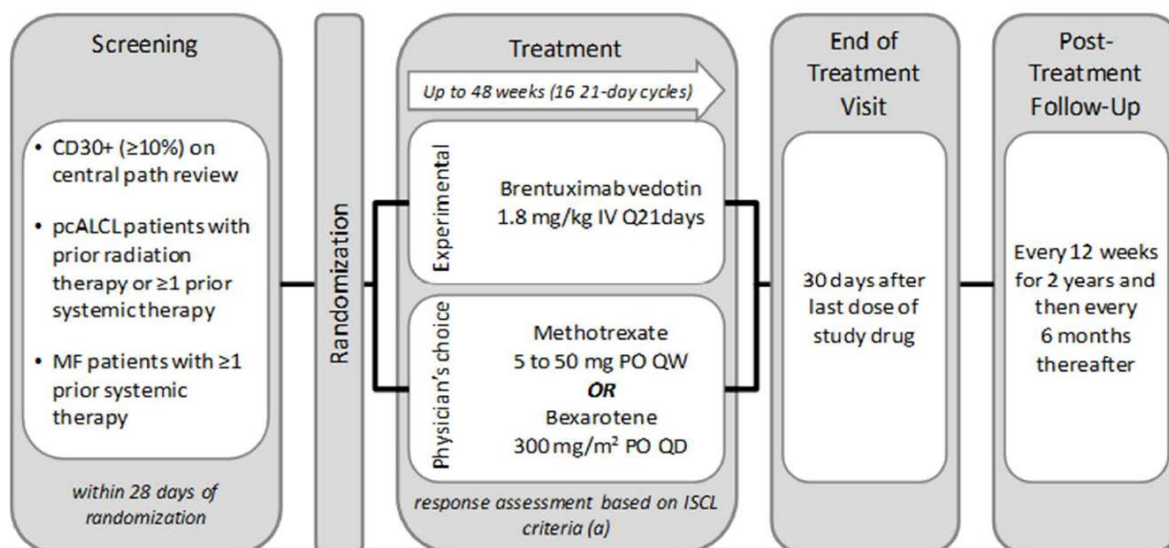
Es wurden keine Patienten unter dem ursprünglichen Protokoll, der Protokolländerung 1 oder Protokolländerung 3 in die Studie aufgenommen. 46 Patienten wurden unter Protokolländerung 2,

79 Patienten unter Protokolländerung 4 und 6 Patienten unter Protokolländerung 5 in die Studie aufgenommen.

Tabelle 2: Änderungen des Studienprotokolls der Studie C25001 (ALCANZA)

Protokollversion	Wesentliche Änderungen
Amendment 1 vom 21.12.2011	Die CD30-Expression von 75 % der Tumorzellen oder höher bei Patienten mit MF ist selten und wird in ca. 15 % der transformierten MF-Fälle berichtet. Um die Anzahl der in Frage kommenden Patienten mit MF zu erhöhen, wurde der Grenzwert der CD30-exprimierenden Tumorzellen auf 10 % herabgesetzt. Das bedeutet, dass die Erkrankung ab 10 % CD30-exprimierender Tumorzellen als CD30+ gewertet wurde.
Amendment 2 vom 24.02.2012	Das Protokoll wurde hinsichtlich des Auftretens pulmonaler Toxizitäten spezifiziert und es wurde festgelegt, dass die gleichzeitige Verwendung von Bleomycin mit Brentuximab Vedotin kontraindiziert ist.
Amendment 3 vom 04.03.2013	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit pcALCL sollten mindestens eine systemische Therapie erhalten haben. Ab Amendment 3 durften allerdings auch pcALCL-Patienten eingeschlossen werden, die lediglich eine Radiotherapie als Vortherapie erhalten hatten. Eine systemische Vortherapie war nicht zwingend erforderlich. • Die zeitliche Abfolge der CT-Scans wurde überarbeitet und an die aktuelle Praxis angepasst. Der Zweck dieser Änderung war es, die Anzahl der CT-Scans zu begrenzen und unnötige Strahlung und Exposition potentiell nephrotoxischer Kontrastmittel zu vermeiden.
Amendment 4 vom 03.07.2013	Keine wesentlichen Protokolländerungen.
Amendment 5 vom 02.12.2014	<ul style="list-style-type: none"> • Um unnötige Doppelscans zu vermeiden wurden FDG-PET-Scans, die innerhalb von 8 Wochen vor Unterzeichnung des Einverständniserklärung als Screening-FDG-PET-Scan durchgeführt wurden, und CT-Scans, die innerhalb von 4 Wochen vor der Unterzeichnung des ICF gemacht wurden, um als Screening-CT-Scan verwendet zu werden, anerkannt. • Aktualisierte Sicherheitsinformationen bezüglich Patienten, die ein Risiko für Pankreatitis haben. Darüber hinaus wurden die Einschlusskriterien aktualisiert, um Patienten mit erhöhter Lipase auszuschließen.

Die Änderungen des Studienprotokolls umfassen keine die Nutzenbewertung beeinflussenden Änderungen.



PO=oral administration, Q21days=dosing every 21 days, QD=daily dosing, QW=weekly dosing.

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Studie C25001 (ALCANZA)

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention der Studie C25001 (ALCANZA)

Intervention: Brentuximab Vedotin	Kontrolle: Methotrexat oder Bexaroten nach Maßgabe des Arztes
<p><u>Dosis:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1,8 mg/kg Körpergewicht alle 21 Tage an Tag 1 des 21-tägigen Behandlungszyklus • Patienten mit Körpergewicht über 100 kg wurde die Dosis basierend auf 100 kg berechnet • Behandlung erfolgte bis zu 16 Zyklen (ca. 48 Wochen) 	<p><u>Dosis:</u></p> <p>Methotrexat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einmal pro Woche als Einzeldosis von 5–50 mg, orale Einnahme • Dosis konnte entsprechend Ansprechen und Toxizität angepasst werden, durfte allerdings 50 mg pro Woche nicht überschreiten • Nach Erreichen des optimalen Ansprechens sollte die Dosis auf die niedrigste wirksame Dosis reduziert werden • Therapiedauer: maximal 48 Wochen <p>Bexaroten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tägliche Gabe von 300 mg/m² Körperoberfläche, Einzeldosis, orale Einnahme • 7 Tage Vorbehandlung mit Fenofibrat (Dosis: 145–200 mg), ggf. reduzierte Dosis bei Patienten mit Kreatininwerten $\geq 1,5$ ml/dl und nephrotischem Syndrom • Begleitbehandlung mit Thyroxin (T4) in niedriger Dosierung • Therapiedauer: maximal 48 Wochen, solange wie Therapieerfolg sichtbar ist

Intervention: Brentuximab Vedotin	Kontrolle: Methotrexat oder Bexaroten nach Maßgabe des Arztes
<u>Darreichung und Darreichungsform:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung • Applikation: i. v. über 30 Minuten, ambulant • Gleichzeitige Applikation weiterer Medikamente war nicht erlaubt 	<u>Darreichung und Darreichungsform:</u> Methotrexat: <ul style="list-style-type: none"> • Tabletten mit 2,5 mg Methotrexat, Verpackungen mit 24 oder 36 Tabletten • Runde, konvexe, gelbe Tabletten mit Gravuren vorderseitig „2.5“ sowie rückseitig „M“ oberhalb und „1“ unterhalb der Kerbe Bexaroten: <ul style="list-style-type: none"> • Weichkapsel • Weißliche Kapsel mit flüssiger Suspension
<u>Dosisanpassungen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • In Abhängigkeiten von Art (z. B. hämatologische und nicht hämatologische Toxizitäten, Neuropathie) und Schwere der Toxizitäten war eine Reduktion von Brentuximab Vedotin auf 1,2 mg/kg Körpergewicht erlaubt • Eine spätere Re-Eskalation der Studienmedikation war nicht erlaubt 	<u>Dosisanpassungen:</u> Methotrexat: <ul style="list-style-type: none"> • Bei Auftreten von Methotrexat-assoziierten Toxizitäten konnten Dosisanpassungen entsprechend der Fachinformation vorgenommen werden [14] • Dosisescalation entsprechend der Fachinformation waren möglich [14] Bexaroten: <ul style="list-style-type: none"> • Bei Auftreten von Toxizitäten wurde die tägliche Dosis auf 200 mg/m² oder 100 mg/m² herabgesetzt oder die Einnahme zeitweise unterbrochen • Behandlung konnten nach Kontrolle/Beherrschung der Toxizitäten wieder aufgenommen werden • Dosisescalation entsprechend der Fachinformation waren möglich [9]
<u>Nicht erlaubte Begleitmedikation:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche Studienmedikation außer Brentuximab Vedotin inkl. Wirkstoffe, die in anderen Indikationen außer CTCL zugelassen sind (z. B. Bleomycin) • Jegliche antineoplastische Therapie gegen CTCL, außer der Studienmedikation • Jegliche Phototherapie inkl. Psoralen mit ultraviolettem Licht A (PUVA) • Jegliche Immuntherapie (z. B. Immunglobulin-Ersatztherapie, jegliche monoklonalen Antikörpertherapien) • Strahlentherapie • Systemische oder lokale Anwendung von Kortikosteroiden zur Behandlung von CTCL 	
<u>Erlaubte Begleitmedikation:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Hormontherapie sofern mindestens seit 1 Monat vor Studieneinschluss eine konstante Dosis eingenommen wurde • Thrombozyten- und Erythrozyten-Wachstumsfaktoren oder Thrombozyten- und Erythrozyten-Transfusionen • Wachstumsfaktoren zur Behandlung der Neutropenie • Systemische, topische und inhalative Kortikosteroide gegen Beschwerden/Erkrankungen außer CTCL nach Prüfung/Bewertung des Studienarztes • Kortikosteroide zur Behandlung von Komplikationen durch Infusionen oder Anaphylaxien 	

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende vom pU als patientenrelevant eingestuft Endpunkte als bewertungsrelevant berücksichtigt (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Gesamtüberleben ¹⁾ (OS)	Mortalität	●	●
Objektive Ansprechrate ≥ 4 Monate (ORR4)	Morbidität	●	○
Objektive Haut-Ansprechrate ≥ 4 Monate (Haut-ORR4)		●	-
Vollständige Remission (CR)		●	-
Zeit bis Ansprechen		●	-
Zeit bis Haut-Ansprechen		●	-
Dauer des Ansprechens		●	-
Dauer des Haut-Ansprechens		●	-
Reduktion der Hautsymptome (Patientenbeurteilung, Skindex-29)		●	●
Reduktion der Hautsymptome (Arztbeurteilung, mSWAT)		●	-
Progressionsfreies Überleben (PFS)		●	-
Progressionsfreies Haut-Überleben (Haut-PFS)		●	-
Ereignisfreies Überleben (EFS)		●	-
Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie		●	-
Inanspruchnahme medizinischer Leistungen ²⁾		●	-
EQ-5D-VAS		●	●
FACT-G	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	●	●
Skindex-29		●	●
Unerwünschte Ereignisse (UE)	Sicherheit	●	●

● Endpunkt wird als bewertungsrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

○ Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft aber ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

- Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft.

⁴⁾ Erhebung erfolgte als Sicherheitsendpunkt.

⁵⁾ Kombiniertes Endpunkt, der sich aus den Komponenten „Hospitalisierung“ und „Fehlzeiten aufgrund von Erkrankungen“ zusammensetzt; Endpunkt wird als nicht patientenrelevant erachtet. Allerdings hat die Komponente „Hospitalisierung“ Patientenrelevanz, sodass dieser Endpunkt in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt wird (s. Ausführung unten).

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; mSWAT: modified severity weighted assessment tool; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Abweichend von der Einschätzung des pU werden folgende Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung als nicht bewertungsrelevant eingeschätzt.

Objektive Ansprechrate \geq 4 Monate

Der Endpunkt „Objektive Ansprechrate \geq 4 Monate“ (ORR4) ist ein kombinierter Endpunkt zur Einschätzung der Gesamttumorlast mittels Global Response Score (GRS). Der GRS umfasst die Einschätzung des Ansprechens der Haut, der Lymphknoten, der inneren Organe und des Blutes. Das Ansprechen der Haut wird über das mSWAT (modified severity weighted assessment tool) eingeschätzt. Für dieses Instrument liegen keine ausreichenden Informationen zur Reliabilität und Validität vor. Das Ansprechen der Lymphknoten und der inneren Organe erfolgt bildgebend, das Ansprechen des Blutes bei Vorliegen von MF über Laborparameter. In die Erhebung fließt kein Kriterium zur Tastbarkeit von Veränderungen ein (z. B. tastbare Leber-/Milzvergrößerung oder tastbare Lymphknotenschwellung). Somit basiert die Erhebung des Ansprechens in diesen Bereichen auf asymptomatischen Befunden und wird als nicht patientenrelevant bewertet. Nähere Ausführung hierzu siehe Tabelle 8.

Ansprechen

Die Beurteilung des Ansprechens beruht, genau wie der Endpunkt ORR4, auf dem GRS. Entsprechend den obigen Ausführungen werden die Endpunkte „Vollständige Remission“ (CR), „Zeit bis zum Ansprechen“ und „Dauer des Ansprechens“ als nicht patientenrelevant bewertet und somit in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt bzw. herangezogen.

Ansprechen der Haut

Die Beurteilung zum Ansprechen der Haut erfolgte über mSWAT durch den Prüfarzt. Wie bereits oben ausgeführt, liegen für den mSWAT zur Beurteilung der kutanen Krankheitslast keine aussagekräftigen Untersuchungen zur Validität noch zur Reliabilität vor. Daher ist die zuverlässige Einschätzung der Intensität des Befalls und des Anteils der betroffenen Körperfläche fraglich. Zudem bleibt unklar, auf welcher Grundlage die Gewichtungsfaktoren für Patches, Plaques und Tumoren abgeleitet wurden. Vor dem Hintergrund werden die Endpunkte „Haut-Ansprechens-Rate \geq 4 Monate“, „Zeit bis Haut-Ansprechen“, „Dauer des Haut-Ansprechens“ sowie „Reduktion der Hautsymptome (Arztbeurteilung)“ in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt bzw. herangezogen.

Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie

„Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie“ ist ein Endpunkt der post hoc analysiert wurde. Den Unterlagen des pU sind keine Informationen zur Definition des Beginns einer nächsten antineoplastischen Therapie zu entnehmen. Kriterien zum Vorliegen einer Therapiebedürftigkeit des Patienten und Gründe für die Entscheidung eine erneute Therapie zu beginnen werden nicht aufgeführt. Vor diesem Hintergrund werden eine nachfolgende antineoplastische Therapie und die Zeit bis zum Beginn dieser nicht als patientenrelevante Endpunkte eingeschätzt und in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt.

Progressionsfreies, progressionsfreies Haut- und ereignisfreies Überleben

„Progressionsfreies Überleben“ (PFS), „progressionsfreies Haut-Überleben“ (Haut-PFS) und „ereignisfreies Überleben“ (EFS) sind kombinierte Endpunkte bestehend aus patientenrelevanten und nicht patientenrelevanten Komponenten.

PFS ist definiert aus der Zeit bis zur Krankheitsprogression und Zeit bis Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintritt. Krankheitsprogression wurde definiert als Verschlech-

terung der Haut, Lymphknoten, inneren Organe oder des Blutes anhand des GRS (siehe oben). Die Einschätzung zur Progression erfolgte bildgebend oder über Laborparameter und wird als nicht patientenrelevant erachtet.

Der Endpunkt Haut-PFS setzt sich zusammen aus der Zeit bis Progression der Hautsymptomatik und Zeit bis Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintritt. Die Einschätzung zur Progression der Hautsymptomatik erfolgte mittels mSWAT und wird daher, entsprechend der obigen Ausführungen, als nicht patientenrelevant erachtet.

EFS wurde definiert als Zeit bis Eintritt des Therapieversagens. Als Therapieversagen wurden die Ereignisse Progression, Behandlungsabbruch unabhängig vom Grund, Start einer antineoplastischen Therapie und Tod jeglicher Ursache gewertet. Die Einschätzung der Krankheitsprogression erfolgte wie beim Endpunkt PFS und ist daher nicht patientenrelevant. Behandlungsabbruch unabhängig vom Grund beinhaltet patientenrelevante Komponenten, wenn die Behandlung beispielsweise aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE) abgebrochen wurde. Jedoch sind auch Gründe, wie Umzug in eine andere Region, denkbar, die keine Patientenrelevanz besitzen. Demzufolge ist die Patientenrelevanz von Behandlungsabbrüchen unklar. Der Beginn einer antineoplastischen Therapie stellt keinen patientenrelevanten Endpunkt dar, da keine Kriterien zur Einschätzung der Therapiebedürftigkeit dargelegt wurden (siehe oben).

Die Komponente „Tod“, die in allen drei kombinierten Endpunkten als Ereignis definiert wurde, ist patientenrelevant und wird in der Endpunktkategorie Mortalität über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ dargestellt.

Das Vorliegen einer Progression der Erkrankung ist aufgrund asymptomatischer Befunde möglich und wird nicht als patientenrelevant angesehen. Die Patientenrelevanz der Endpunkte PFS, Haut-PFS und EFS anhand der vorgelegten Operationalisierung ist nicht abschließend beurteilbar. Vor diesem Hintergrund werden die Endpunkte in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt bzw. herangezogen.

Inanspruchnahme medizinischer Leistungen

„Inanspruchnahme medizinischer Leistungen“ ist ein explorativer kombinierter Endpunkt, in dem Informationen zu Hospitalisierung und Fehlzeiten aufgrund von Erkrankungen einfließen. Hospitalisierungen werden generell als bewertungsrelevant eingeschätzt, da die Verminderung von Krankenhausaufenthalten als patientenrelevant angesehen wird. Ergebnisse zu Hospitalisierungen werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Der kombinierte Endpunkt Inanspruchnahme medizinischer Leistungen wird jedoch weder dargestellt noch für die Nutzenbewertung herangezogen, da die Komponente „Fehlzeiten aufgrund von Erkrankungen“ nicht als patientenrelevant erachtet wird.

2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 5: Verzerrungspotential der Studie C25001 (ALCANZA)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
C25001 (ALCANZA)	Ja	Ja ¹⁾	Nein	Nein	Nein	Nein	Hoch

¹⁾ Kriterien, nach denen die Zuteilung zur Vergleichsmedikation (Methotrexat oder Bexaroten) erfolgte, sind den Unterlagen des pU nicht zu entnehmen. Zudem ist unklar, wann die Entscheidung getroffen worden ist, welche der beiden Vergleichsmedikationen verabreicht wurde.

Die Studie C25001 (ALCANZA) ist eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische Studie im Parallelgruppen-Design. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Subentität des CTCL (MF und pcALCL) und im Verhältnis 1:1 zu Brentuximab Vedotin oder einer Vergleichstherapie nach Maßgabe des Prüfarztes (Methotrexat oder Bexaroten). Die Entscheidung, welche Vergleichstherapie der jeweilige Patient erhielt, wurde durch den Prüfarzt getroffen. Sowohl der Zeitpunkt als auch die Kriterien, welche Vergleichsmedikation verabreicht wurde, sind nicht nachvollziehbar dargelegt. Die Randomisierung und Zuteilung erfolgte verdeckt mittels Interactive Voice/Web System. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren finden sich auf Studienebene nicht. Da weder Patienten noch die Behandler der Studie C25001 (ALCANZA) verblindet waren, wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingeschätzt.

Tabelle 6: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie C25001 (ALCANZA)

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Mortalität					
Gesamtüberleben (OS)	Nein	Ja ¹⁾	Unklar ²⁾	Ja ³⁾	Hoch
Morbidität					
Objektive Ansprechrate \geq 4 Monate (ORR4) ⁴⁾	Nein	Ja ¹⁾	Nein	Nein	Hoch
Hautsymptomatik (Domäne „Symptome“ Skindex-29,“)	Nein	Ja ¹⁾	Nein	Nein	Hoch

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Hospitalisierung	Nein	Ja ¹⁾	Nein	Nein	Hoch
EQ-5D-VAS	Nein	Ja ¹⁾	Nein	Nein	Hoch
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-G	Nein	Ja ¹⁾	Ja ⁵⁾	Nein	Hoch
Skindex-29 (Gesamtscore, Domänen „Funktion“ & „Emotion“)	Nein	Ja ¹⁾	Ja ⁵⁾	Nein	Hoch
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse (UE)	Nein	Ja	Ja ⁶⁾	Ja ⁷⁾	Hoch

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

²⁾ Operationalisierung des Endpunkts nicht nachvollziehbar, z. B. Darlegung der Zensierungsregeln (siehe Tabelle 7).

³⁾ Der Großteil der Patienten wurde nach Abbruch oder Beendigung der Studienmedikation mit einer weiteren antineoplastischen Therapie behandelt (n=38 im Verumarm, n=47 im Vergleichsarm). Patienten im Vergleichsarm konnten anschließend mit Brentuximab Vedotin behandelt werden. Dies betraf 29 Patienten, die eine nachfolgende antineoplastische Therapie mit Brentuximab Vedotin begannen (siehe Tabelle 14). Cross-over-Effekte auf OS sind daher nicht auszuschließen.

⁴⁾ Der Endpunkt ist nicht patientenrelevant. Jedoch handelt es sich um den primären Endpunkt der Studie, sodass der Endpunkt ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt wird.

⁵⁾ Die Untersuchungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgten mittels FACT-G und Skindex-29. Gemäß SAP sollte die Auswertung deskriptiv erfolgen. Darüber hinaus legt der pU allerdings Untersuchungen zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als Responderanalysen vor. Diese Analysen erfolgen allerdings nur bzgl. der Verbesserung, aber nicht bzgl. der Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Eine selektive oder sogar ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht ausgeschlossen werden.

⁶⁾ Es wird von einer selektiven Berichterstattung ausgegangen, da der pU relevante UE in Modul 4 des Herstellerdossiers und im Studienbericht lediglich als Preferred Terms darstellt, jedoch nicht nach Systemorganklassen.

⁷⁾ Abweichungen von Laborparametern wurden nur dann als UE erfasst, wenn diese zu Abbruch oder Verzögerung der Therapie, Dosisveränderungen, therapeutischen Interventionen führten oder wenn diese Abweichungen vom Prüfarzt als klinisch relevante Veränderungen eingeschätzt wurden. Es ist unklar, warum diese Einschränkungen hinsichtlich der Erfassung der Laborparameter vorgenommen wurde. Die Erfassung nach Ermessen des Prüfarztes ist nicht ausreichend systematisch und kann in einer offenen Studie zu Verzerrungen führen. Zudem ist unklar, ob beispielsweise UE des CTCAE-Grades ≥ 3 und UE von besonderem Interesse vollständig erfasst wurden.

Abürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen; ITT: Intent-to-Treat; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

Infolge des offenen Studiendesigns und der oben dargestellten Einschränkungen (siehe Tabelle 6) wird für alle in der Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte ebenfalls von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.

2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ferner wurden eigene Recherchen zur Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte durchgeführt. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 7 bis 10.

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Endpunktkategorie Mortalität	
Endpunkt	Gesamtüberleben (OS)
Operationalisierung	<p>Todesfälle wurden im Rahmen der Dokumentation zur Sicherheit als unerwünschte Ereignisse erhoben. Die Analysen zu OS wurden post hoc durchgeführt.</p> <p>Aus den Zusatzanalysen für das Modul 4 des Herstellerdossiers ist zu entnehmen, dass OS definiert war als die Zeit ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache. Der Datenschnitt erfolgte am 31. Mai 2016.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung: Die Erhebung von Todesfällen als Sicherheitsendpunkt ist weder im Studienprotokoll noch im Studienbericht näher ausgeführt. Entscheidende Informationen zur Operationalisierung sind nicht verfügbar, wie beispielsweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachbeobachtungszeitpunkte • Modus der Nachbeobachtung (Telefon, Visite, Registerdaten etc.) • Nachbeobachtungzeitpunkte bzw. -modus nach Beendigung/Abbruch der Studienmedikation • Länge der Nachbeobachtung • Zensierungsregeln <p>Die Operationalisierung des Endpunkts ist aus den genannten Gründen nicht nachvollziehbar.</p> <p>Validität: Das Ereignis Tod kann in der Regel valide erfasst werden. Die valide Erfassung des Gesamtüberlebens hängt jedoch von der Häufigkeit und Art der Nachbeobachtung ab und ob die Nachbeobachtung in beiden Studienarmen gleich verlief. Da aufgrund der unzureichenden Beschreibung der Operationalisierung der Erhebung des Gesamtüberlebens diese Informationen nicht verfügbar sind, kann die Validität des Endpunkts Mortalität nicht abschließend bewertet werden.</p> <p>Patientenrelevanz: Gesamtüberleben ist patientenrelevant. Der Endpunkt wird aufgrund bedeutsamer Patientenrelevanz trotz unzureichend dargelegter Operationalisierung und nicht abschließend einschätzbarer Validität in der Nutzenbewertung dargestellt.</p>

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunktkategorie Morbidität	
Endpunkt	Objektive Ansprechrate \geq 4 Monate (ORR4)
Operationalisierung	<p>Die „objektive Ansprechrate \geq 4 Monate“ (ORR4) wurde von einer unabhängigen Einrichtung (Independent Review Facility, IRF) eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgte mittels Global Response Score (GRS), der die Einschätzung der Haut, der Lymphknoten, der inneren Organe sowie zusätzlich die Bestimmung der Sézary-Zellen bei MF umfasste. Die Einschätzung der Haut wurde vom Prüfarzt vorgenommen, die der anderen Komponenten – innere Organe, Lymphknoten und Sézary-Zellen – vom IRF.</p> <p>Die <u>Einschätzung der Haut</u> erfolgte mittels mSWAT, welcher ein gewichteter Score aller Hautveränderungen (Patches, Plaques und Tumoren) auf der Körperoberfläche darstellt [13]. Hierzu wurde die gesamte Körperoberfläche in 12 Areale geteilt, denen Prozentanteile entsprechend der Größe der Handfläche zugeordnet wurden. Zudem wurde der Art der Hautveränderung (Patch, Plaque, Tumor) ein Gewicht zugeordnet, um die Schwere der Hautveränderung abzubilden. Der Maximalscore des mSWAT beträgt 400 Punkte, wobei höhere Werte eine höhere kutane Krankheitslast abbilden [20].</p> <p>Die <u>Einschätzung der Lymphknoten und inneren Organe</u> erfolgte mittels CT-Aufnahmen und spezifische Ansprechkriterien sind jeweils für Lymphknoten und innere Organe dargelegt [12,13]. Die CT-Aufnahmen wurden zum Zeitpunkt des Screenings, während der Studie zu präspezifizierten Zeitpunkten (siehe Abbildung 2) im jeweiligen Studienzentrum durchgeführt. Bestimmte Körperareale, die nicht adäquat mittels CT abgebildet werden können, wurden über MRI dokumentiert. Sofern möglich, sollte die Einschätzung der bildgebenden Diagnostik immer durch das gleiche klinische Personal erfolgen, um die Variation durch unterschiedliche Untersucher zu minimieren. Die Einschätzung der radiologischen Aufnahmen wird zusätzlich vom IRF vorgenommen.</p> <p>Die <u>Messung der zirkulierenden Sézary-Zellen bei MF erfolgt im Blut</u>. Zur Definition zum Ansprechen des Blutes wurden spezifische Kriterien dargelegt [13]. Die Messung der Sézary-Zellen erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings und zu definierten Zeitpunkten während der Studie (siehe Abbildung 2).</p> <p>Der GRS konnte die Ausprägungen „Komplettes Ansprechen“, „Partielles Ansprechen“, „Stabile Erkrankung“, „Progress der Erkrankung“ oder „Rückfall“ annehmen.</p> <p>Aufgrund der Hautbeteiligung als primäres Symptom bei CTCL, musste bei einem globalen Ansprechen nach GRS zumindest ein partielles Ansprechen der Haut vorliegen.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte (siehe Abbildung 2):</u> Baseline, Ende der Zyklen 3, 6, 9, 12 und zum Ende der Behandlung.</p> <p>Das objektive Ansprechen wurde bei Patienten, die zum Ende der Behandlung noch keine Progression zeigten, alle 12 Wochen für die Dauer von 24 Monaten nachbeobachtet/erhoben. Danach erfolgt die Nachbeobachtung alle 6 Monate bis zur Krankheitsprogression oder Beendigung der Studie. Ungeplante Einschätzungen mittels GRS können in Abhängigkeit vom Ansprechen der Haut zum Zeitpunkt einer CT-Untersuchung vorgenommen werden.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung: Die Operationalisierung ist nachvollziehbar dargelegt.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz: Der beschriebene kombinierte Endpunkt ORR4 umfasst das Ansprechen nach GRS. Dabei wird das Ansprechen der Lymphknoten und der inneren Organe bildgebend und das Ansprechen des Blutes über Laborparameter erhoben. In die Erhebung fließt kein Kriterium zur Tastbarkeit von Veränderungen ein (z. B. tastbare Leber-/Milzvergrößerung oder tastbare Lymphknotenschwellung). Somit basiert die Erhebung des Ansprechens in diesen Bereichen auf asymptomatischen Befunden und wird als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Bezogen auf die Beteiligung der Haut setzt das ORR4 zwingend ein vollständiges bzw. partielles Ansprechen der Haut nach mSWAT unter Bewertung durch den Prüfarzt voraus. Das Ansprechen der Haut wird als patientenrelevant eingeschätzt. Jedoch legt der pU hinsichtlich der Verwendung des mSWAT zur Beurteilung der kutanen Krankheitslast keine aussagekräftigen Untersuchungen zur Validität und Reliabilität des Instrumentes vor. Es ist unklar, auf welcher Grundlage die Gewichtungsfaktoren für Patches, Plaques und Tumoren abgeleitet wurden. Informationen zur Interrater-Reliabilität liegen nicht vor, sodass die Fragen nach der zuverlässigen Einschätzung der Intensität des Befalls und des Anteils der betroffenen Körperregion offenbleiben. Anhand der vorliegenden Informationen wird der mSWAT als ein nicht reliables und nicht valides Instrument zur Beurteilung der kutanen Erkrankungslast eingeschätzt.</p> <p>Die Wahl des 4-Monats-Zeitraums für das Anhalten des Ansprechens ist nicht nachvollziehbar und vom pU nicht ausreichend begründet.</p> <p>Der Endpunkt ORR4 erscheint somit in der vorgelegten Operationalisierung, insbesondere aufgrund der Limitationen des zugrundeliegenden Instrumentes mSWAT und der vorrangig bildgebenden Erhebung, als nicht geeignet zum Nachweises eines Zusatznutzens.</p> <p>Da ORR4 den primären Endpunkt der Studie C25001 (ALCANZA) darstellt, werden Ergebnisse des ORR4 ergänzend in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt, jedoch nicht in die Bewertung des Zusatznutzens einbezogen.</p>
Endpunkt	Reduktion der Hautsymptome (Symptomdomäne des Skindex-29)
Operationalisierung	<p>Der Skindex-29 ist ein Instrument zur Erfassung von Symptomen und Auswirkungen von Hauterkrankungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Das ursprüngliche Instrument umfasst 61 Items und wurde mit Patienten mit verschiedensten Hauterkrankungen entwickelt. Der Skindex-29 umfasst 29 Items, die sich in 3 Skalen gliedern:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Domäne „Symptome“: 7 Items • Domäne „Emotion“: 10 Items • Domäne „Funktion“: 12 Items <p>Die Domänen „Emotion“ und „Funktion“ werden der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet, die Domäne „Symptome“ der Endpunktkategorie „Morbidität“.</p> <p>Der Bezugszeitraum der Antworten umfasst die vergangenen 4 Wochen. Die Fragen werden auf einer 5-Punkte-Likert-Skala beantwortet (nie / selten / manchmal / oft / immer) und im Anschluss auf eine Skala von 0 bis 100 linear transformiert. Höhere Scorewerte bilden stärkere Symptome bzw. schlechtere Lebensqualität ab. Der Score wurde als Mittelwert aller ausgefüllten Items der jeweiligen Domäne berechnet. Fehlten mehr als 25 % der Angaben, so wurde der gesamte Score der Domäne als fehlend angesehen. Der Gesamtscore des Skindex-29 wurde als Mittelwert der 3 Domänen-scores berechnet. Hierzu mussten zu allen 3 Domänen Scorewerte vorliegen; fehlte ein Score, so konnte kein Gesamtscore ermittelt werden.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte (siehe Abbildung 2):</u> Studienteilnehmer füllten den Skindex-29 zu Beginn jeder Studienvsiste, zum Behandlungsende und während der Nachbeobachtung nach Behandlungsende aus. Patienten, die während der Nachbeobachtung nach Behandlungsende nicht im Studienzentrum erscheinen mussten, konnten Angaben/Antworten postalisch oder telefonisch erteilen.</p> <p>Zur Erhebung der Hautsymptomatik wurde die Domäne „Symptome“ des Skindex-29 herangezogen. Die Domäne besteht aus den folgenden 7 Items:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. meine Haut schmerzt 2. meine Haut brennt oder sticht 3. meine Haut juckt 4. Wasser verschlechtert meinen Hautzustand 5. meine Haut ist gereizt 6. meine Haut ist empfindlich

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>7. meine Haut blutet</p> <p>Darüber untersucht der pU die klinischen Relevanzschwelle (Minimal Important Difference, MID) mittels verteilungsbasierter Verfahren in der in vorliegenden Studienpopulation der Studie C25001 (ALCANZA) [23]. Er definiert die MID mit 12,3 Punkten.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung: Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p>Validität: Die Reliabilität der englischen Version des Skindex-29 wurde bei 692 Patienten mit verschiedenen dermatologischen Erkrankungen (z. B. inflammatorische Dermatosen, weißer Hautkrebs) untersucht. Die Test-Retest-Reliabilität innerhalb von 72 Stunden zeigte hohe Korrelationen zwischen 0,88–0,92 je nach Domäne, die interne Konsistenz war ebenfalls hoch mit Werten für Cronbach's alpha zwischen 0,87–0,96 [6]. Mit Werten für Cronbach's alpha zwischen 0,89–0,95, je nach untersuchter Domäne, wurden die Ergebnisse zur internen Konsistenz in einer Untersuchung mit 22 CTCL-Patienten bestätigt [7]. Die Konstruktvalidität der drei Domänen wurde anhand von Faktorenanalysen bestätigt [6,7]. Zudem konnte gezeigt werden, dass Patienten mit inflammatorischen Dermatosen signifikant höhere Skalenwerte erreichen als Patienten mit isolierten Hautläsionen und damit das Instrument geeignet ist, zwischen verschiedenen Patientengruppen zu unterscheiden [6]. Das Instrument ist veränderungssensitiv und bildet globale Veränderungen der Haut (Verbesserung, keine Veränderung, Verschlechterung) über einen Zeitraum von 3 Monaten ab [6]. Die Veränderungssensitivität wird in einer Untersuchung der deutschen Übersetzung des Skindex-29 bestätigt [2]. Die deutsche Übersetzung wurde bei Patienten mit atopischer Dermatitis oder Psoriasis vulgaris getestet und der Fragebogen als reliabel eingeschätzt (Interne Konsistenz: Cronbach's alpha 0,80–0,94). Außerdem existiert eine italienische Übersetzung des Skindex-29, dessen Validität und Reliabilität ebenfalls bestätigt wurde [1]. Ableitungen klinischer Relevanzschwellen in externen Populationen mittels geeigneter Verfahren (verteilungsbasiert und/oder ankerbasiert) existieren für den Skindex-29 nicht. Der pU legt eigene Untersuchungen zur MID mittels unterschiedlicher verteilungsbasierter Ansätze in der vorliegenden Studienpopulation der Studie C25001 (ALCANZA) vor. Maximale Veränderungen zwischen Baseline und Nachbeobachtung von 112 bzw. 105 Studienteilnehmern aus Verum- und Vergleichsarm wurden herangezogen und MID als 0,5 SD, Cohen's Effektgröße und SEM abgeleitet. Die MID betragen 9,0 für SEM, 11,2 für Cohen's Effektgröße und 12,3 für 0,5 SD. Die Untersuchungen zur MID innerhalb der Studienpopulation werden begrüßt, jedoch werden die Ergebnisse als nicht ausreichend valide eingeschätzt. Zur Herleitung valider Responseschwellen wäre zusätzlich ein ankerbasierter Vergleich innerhalb der Studienpopulation erforderlich bzw. sollte die externe Validität der klinischen Relevanzschwelle aufgezeigt werden. Responderanalysen werden deshalb auf den innerhalb der Studienpopulation verteilungsbasierter MID in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt. Weitere Ausführungen hierzu siehe Kapitel 3.</p> <p>Patientenrelevanz: Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Reduktion der Hautsymptome“ werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin eingeschlossen.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
Endpunkt	Hospitalisierung
Operationalisierung	Hospitalisierungen wurden mittels elektronischem Fallberichtsbogen erhoben. Es wurde erfragt, ob der Patient seit dem Screening oder der letzten Nachbeobachtung hospitalisiert war oder eine Ambulanz besuchte. Zusätzlich wurde der Grund der Hospitalisierung sowie die behandelnde Station des Krankenhauses erhoben. Die Erhebungszeitpunkte waren vorab geplant (siehe Abbildung 2).
Bewertung	<p>Operationalisierung: Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p>Validität: Der Versorgungskontext in der internationalen, multizentrischen Studie C25001 (ALCANZA) kann sich unterscheiden, sodass die Validität des Endpunkts „Hospitalisierung“ nicht abschließend eingeschätzt werden kann.</p> <p>Patientenrelevanz: Hospitalisierungen werden als patientenrelevant eingeschätzt. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Hospitalisierung“ werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin eingeschlossen.</p>
Endpunkt	EQ-5D-VAS
Operationalisierung	<p>Der EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen (EQ-5D) beinhaltet 5 Dimensionen (Mobilität, Selbstpflege, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerz/Unwohlsein, Angst/Depression), eine visuelle Analogskala (VAS) sowie einen Gesamtnutzwert. Der pU erachtet die Ergebnisse zum Gesundheitszustand, erfasst über die VAS des EQ-5D, als relevant. Die VAS stellt eine senkrechte Skala dar, auf der die Patienten ihren Gesundheitszustand von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand) selbst einschätzen. Der abgefragte Bezugszeitraum ist der jeweilige Tag der Erhebung.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte (siehe Abbildung 2):</u> Die Erhebungen der EQ-5D-VAS erfolgten zu Beginn jeder Studienvisite, zum Behandlungsende und während der Nachbeobachtung nach Behandlungsende. Patienten, die während der Nachbeobachtung nach Behandlungsende nicht im Studienzentrum erscheinen mussten, konnten Angaben zum EQ-5D telefonisch erteilen, jedoch war die VAS des EQ-5D hiervon ausgeschlossen.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung: Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p>Validität: Die VAS des EQ-5D wird als valide und reliabel zur Einschätzung des Gesundheitszustandes angesehen.</p> <p>Patientenrelevanz: Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Die Ergebnisse zum Endpunkt „EQ-5D VAS“ werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin eingeschlossen.</p>

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Endpunkt	FACT-G
Operationalisierung	<p>Das Erhebungsinstrument FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy – General) ist der generische Kernfragebogen des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Measurement System (FACIT) [5]. In der vorliegenden Studie C25001 (ALCANZA) wurde die Version 4 eingesetzt. Der FACT-G misst die Beeinträchtigungen der Lebensqualität bei Patienten mit chronischen Krankheiten in vier Domänen mit insgesamt 27 Items:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliches Wohlbefinden (7 Items, 0–28 Punkte), • Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familie/Freunden (7 Items, 0–28 Punkte), • Seelisches Wohlbefinden (6 Items, 0–24 Punkte) und • Funktionsfähigkeit (7 Items, 0–28 Punkte). <p>Der Bezugszeitraum umfasst die letzten sieben Tage. Zur Auswahl stehen ordinalskalierte Antworten (0 = überhaupt nicht; 1 = ein wenig; 2 = mäßig; 3 = ziemlich; 4 = sehr). Aus den Antworten aller Subskalen ergibt sich der Gesamtscore (0–108), wobei ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität abbildet.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte (siehe Abbildung 2):</u></p> <p>Studienteilnehmer füllten den FACT-G zu Beginn jeder Studienvisite, zum Behandlungsende und während der Nachbeobachtung nach Behandlungsende aus. Patienten, die während der Nachbeobachtung nach Behandlungsende nicht im Studienzentrum erscheinen mussten, konnten Angaben/Antworten postalisch oder telefonisch erteilen.</p> <p>Der pU legt Responderanalysen mit folgenden Grenzwerten vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtscore: MID = 4 • Körperliches Wohlbefinden: MID = 2 • Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familie/Freunden: MID = 2 • Seelisches Wohlbefinden: MID = 2 • Funktionsfähigkeit: MID = 2
Bewertung	<p>Operationalisierung: Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p>Validität: Der FACT-G ist ein gut untersuchtes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die interne Konsistenz wurde zunächst für die Version 2 des FACT-G bei Krebspatienten untersucht (n=466, Cronbach's alpha der Subskalen: 0,65–0,89) [5] und später für die Version 4 bestätigt (n=99, Cronbach's alpha der Subskalen 0,63–0,89, Gesamtscore 0,89) [25]. Die Test-Retest-Reliabilität wurde nachgewiesen (Korrelationskoeffizient 0,82–0,92) [5].</p> <p>Die Diskriminanzvalidität wurde für die FACT-G-Version 2 bei Krebspatienten mit unterschiedlichen Stadien beschrieben [5]. Die Version 4 wurde bei Patienten mit CTCL (n=22) getestet und es wurde gezeigt, dass der FACT-G zwischen frühen und späten Stadien des CTCL unterscheiden kann [7]. Die Übereinstimmungsvalidität wurde durch eine signifikante Korrelation zwischen FACT-G-Subskalen (Version 4) und SF-36-Subskalen demonstriert [25].</p> <p>Die Veränderungssensitivität sowohl der Version 2 als auch der Version 4 wurde dokumentiert [5].</p> <p>Untersuchungen zur klinischen Relevanzgrenze existieren in unterschiedlichen Stichproben von an Krebs erkrankter Patienten [3,4]. Bei 308 Krebspatienten mit unterschiedlichen Entitäten (Lunge, Mamma, Kolorektum, Prostata, Kopf-Hals-Tumoren) wurde der FACT-G zum Anker „Global Rating Scale of Change“ untersucht und es zeigte sich, dass die MID für Verbesserungen stets kleiner waren als die für Verschlechterungen. Verbesserungen wurden für 0,13 bis 2,1 Punkte je nach Subskala und Verschlechterungen für -1,95 bis -3,07 Punkte je nach Subskala berichtet. Für den Gesamtscore zeigte sich eine Verbesserung ab 5,48 und eine Verschlechterung ab -9,87 Punkten.</p>

Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
	<p>In 3 weiteren Stichproben von Krebspatienten unterschiedlichster Entitäten wurden sowohl anker- als auch verteilungsbasiert MID für den Gesamtscore des FACT-G abgeleitet – ab einer Veränderung von 4 Punkten könne von einer klinisch relevanten Veränderung des FACT-G ausgegangen werden, schlussfolgern die Autoren [3]. Eine Übersichtsarbeit von Yost et al 2005 [28] schlägt basierend auf der bis dahin bestehenden Literatur folgende MID vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliches Wohlbefinden: 2–3 Punkte • Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familie/Freunden: 2–3 Punkte • Seelisches Wohlbefinden: 2–3 Punkte • Funktionsfähigkeit: 2–3 Punkte • Gesamtscore: 3–7 Punkte <p>An diesen Vorschlag zur MID lehnt sich der pU bzgl. der Auswahl der Responsekriterien an. Für die Subskalen zieht der pU Schwellenwerte von 2 Punkten für die Verbesserung, für den Gesamtscore den Schwellenwert von 4 Punkten für eine klinisch relevante Verbesserung heran. Analysen für Verschlechterungen werden nicht präsentiert. Responderanalysen basierend auf den vorgeschlagenen Schwellenwerten werden in der Nutzenbewertung dargestellt. Es ist jedoch kritisch anzumerken, dass der pU sich an den unteren Grenzen der vorgeschlagenen Spannen der MID orientiert, sodass die klinische Relevanz der Änderung mit entsprechenden Sensitivitätsanalysen zu untermauern ist (weitere Ausführungen siehe Kapitel 3).</p> <p>Patientenrelevanz: Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität</u>“.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt „FACT-G“ werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin eingeschlossen.</p>
Endpunkt	Skindex-29
Operationalisierung	<p>Der Skindex-29 ist ein Instrument zur Erfassung von Symptomen und Auswirkungen von Hauterkrankungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Er umfasst 29 Items, die sich in 3 Domänen gliedern:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Domäne „Symptome“: 7 Items • Domäne „Emotion“: 10 Items • Domäne „Funktion“: 12 Items <p>Die Domänen „Emotion“ und „Funktion“ werden der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet, die Domäne „Symptome“ der Endpunktkategorie „Morbidity“.</p> <p>Ausführungen zur Operationalisierung siehe Tabelle 8.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung: Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p>Validität: Ausführungen zur Validität siehe Skindex-29-Symptomdomäne der Endpunktkategorie „Morbidity“ (Tabelle 8).</p> <p>Ableitungen klinischer Relevanzschwellen in externen Populationen mittels geeigneter Verfahren (verteilungs- und/oder ankerbasiert) existieren für den Skindex-29 nicht. Für den Gesamtscore als auch für die Domänen „Emotion“ und „Funktion“ leitete der pU post hoc MID nach verteilungsbasierten Verfahren in der Studienpopulation der Studie C25001 (ALCANZA) ab. Eine Darstellung der abgeleiteten MID war den Unterlagen des pU nicht zu entnehmen, lediglich die Anwendung der abgeleiteten Responderschwellen in Responderanalysen war dargestellt. Diese Responderschwellen werden nicht als</p>

Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
	<p>ausreichend valide erachtet und darauf basierende Responderanalysen in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.</p> <p>Patientenrelevanz: Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität</u>“.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt „Skindex-29“ werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin eingeschlossen.</p>

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Endpunktkategorie Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse (UE)
Operationalisierung	<p>Folgende Definitionen wurden im Studienprotokoll festgehalten:</p> <p><u>Vorbehandlungsereignis:</u> Jede unerwünschte Reaktion eines Studienteilnehmers, die nach Unterzeichnung der Einwilligung zur Studienteilnahme, aber vor Gabe der ersten Studienmedikation auftrat.</p> <p><u>Unerwünschtes Ereignis (UE):</u> Jede unerwünschte Reaktion eines Patienten, dem eine Studienmedikation appliziert worden war. Die Definition einer Reaktion als UE erfolgte unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation. Jedes unvorteilhafte oder unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich abweichender Laborbefunde), jedes Symptom oder jede Erkrankung, die zeitlich mit der Einnahme/Therapie einer Studienmedikation assoziiert sind, konnten deshalb unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel ein UE sein. Das schloss jedes neu auftretende Ereignis oder frühere Zustände, deren Schweregrad oder Frequenz seit Applikation der Studienmedikation zugenommen hatten, mit ein.</p> <p>Laborwerte, die vom Referenzbereich abwichen, wurden nicht zwangsläufig als UE eingestuft, es sei denn der Wert führte zu einem Abbruch oder einer Verzögerung der Therapie mit der Studienmedikation, Dosisveränderungen, therapeutischen Interventionen oder wurde vom Prüfarzt als klinisch relevante Veränderung zu Baseline eingeschätzt.</p> <p><u>Schwerwiegendes UE (SUE):</u> Unerwünschte Reaktion unabhängig von der verabreichten Dosis der Studienmedikation, welches</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tod führte, • lebensbedrohlich war, • zur Hospitalisierung führte oder den Krankenhausaufenthalt verlängerte, • zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung/Invalidität führte, • zu kongenitalen Anomalien/Geburtsfehlern führte oder • medizinisch signifikant/wichtig erschien. <p><u>Therapieabbruch wegen UE¹⁾:</u> UE, dass zum dauerhaften Abbruch der Studienmedikation führte.</p> <p><u>Tod unter Behandlung¹⁾:</u> Alle Todesfälle, die innerhalb von 30 Tagen nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten.</p>

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<p>Schweres UE: UE, die gemäß CTCAE (Version 4.03) mit einem Schweregrad ≥ 3 auftraten.</p> <p>UE von besonderem Interesse¹⁾:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Periphere Neuropathien (Standardised MedDRA Query: SMQ) • Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei Patienten mit Grad 3 und 4 • Neutropenie • Infusionsassoziierte Reaktionen <p>Die Kodierung der UE erfolgt nach MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), Version 19.0. Der Schweregrad der UE wurde nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) des National Cancer Institute (NCI), Version 4.03, klassifiziert. Patienten wurden nur einmal für jedes UE gezählt, auch wenn das UE erneut auftrat.</p> <p>UE werden über den Studienzeitraum folgendermaßen erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE werden ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation erfasst. Neuropathie-Ereignisse, unabhängig vom Schweregrad, werden bzgl. Schwere bis zum Nachlassen der Beschwerden auf Baselinenniveau oder Beendigung der Studie im elektronischen Fallberichtsbogen erfasst. • Schwerwiegende Vorbehandlungsereignisse werden dem Millenium Department of Pharmacovigilance bis zur Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation gemeldet und nicht im elektronischen Fallberichtsbogen erfasst. • SUE werden ebenfalls ab der Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis 30 Tage nach letzter Dosis Studienmedikation dem Millenium Department of Pharmacovigilance berichtet und im elektronischen Fallberichtsbogen erfasst (SUE, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, werden auch über den Zeitraum hinaus gemeldet). SUE werden nachbeobachtet bis zum Rückgang oder bis diese eindeutig dem stabilen oder chronischen Krankheitszustand des Patienten zugeschrieben werden können. <p>Ein unabhängiges Daten-Monitor-Komitee wurde eingerichtet, um Sicherheitsreviews nach prä-spezifizierten Zeitpunkten durchzuführen. Das erste Review soll stattfinden nachdem 30 Patienten randomisiert und mindestens ein Therapiezyklus mit der Studienmedikation erhalten haben oder 6 Monate nach Randomisierung des ersten Patienten. Daraufaufgehend fanden regelmäßige Reviews zur Sicherheit statt.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung: Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p>Validität und Patientenrelevanz: Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p> <p>Die Ergebnisse zu UE werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin eingeschlossen.</p>

¹⁾ Angaben aus Modul 4 des Herstellerdossiers.

Endpunkt	Screening	Randomisierung	Zyklus 1 (21 Tage)	Zyklus 2 (21 Tage)	Zyklus 3 bis 16 (je 21 Tage)		EoT	F-up EoT ¹⁾
Zeitpunkt	Tag -28 bis 1		Tag 1	Tag 1	Tag 1	Tag 16 bis 21		
mSWAT	x	Brentuximab Vedotin oder Methotrexat oder Bexaroten	x	x	x	x	x	x
Sézary-Zellen	x		x		x		x	x
CT	x					x ²⁾	x	x
GRS	x					x ³⁾	x	x
Skindex-29			x	x	x ⁴⁾		x	x
FACT-G			x	x	x		x	x
EQ-5D			x	x	x		x	x
Hospitalisierung	x		x	x	x			

¹⁾ Genaue Angaben, zu welchen Zeitpunkten Erhebungen nach Behandlungsende (EoT) standfanden bzw. geplant waren, sind den Unterlagen des pU nicht zu entnehmen.

²⁾ Bei Patienten ohne Beteiligung von Lymphknoten oder inneren Organen, wird ein CT erst während des Zyklus nach dem ersten Ansprechen der Haut erstellt, oder falls ein Neuauftreten der Beteiligung oder Progression der Lymphknoten und/oder inneren Organe zu verzeichnen ist. Bei Patienten mit Beteiligung der Lymphknoten und/oder inneren Organen wurde ein CT an den Zyklustagen 16–21 der Zyklen 3, 6, 9, 12 und 15 erstellt und danach bei Auftreten einer Krankheitsprogression und bei Krankheitsprogress der Lymphknoten/inneren Organe und am Behandlungsende, wenn das letzte erstellte CT mehr als 8 Wochen zurücklag.

³⁾ GRS wird auf der letzt verfügbaren Einschätzung zum Ansprechen zu Haut (mSWAT), Lymphknoten und inneren Organen (CT) und Blut (Sézary-Zellen) eingeschätzt. Die Zeitpunkte der bildgebenden Erhebung des Ansprechens der Lymphknoten und inneren Organe können stark von den Erhebungszeitpunkten des GRS abweichen.

⁴⁾ Erfassung erfolgte an Tag 1 der Zyklen 4, 6, 8, 10, 12, 14 und 16.

Abkürzungen: EoT: Behandlungsende; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen; F-up: Follow-up; GRS: Global Response Score; mSWAT: modified severity weighted assessment tool; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Abbildung 2: Übersicht zu Erhebungszeitpunkten von in der Nutzenbewertung dargestellten Endpunkten der Studie C25001 (ALCANZA)

2.5.4 Statistische Methoden

Die hier dargelegten geplanten statistischen Festlegungen und Methoden zur Studie C25001 (ALCANZA) entstammen dem SAP Version 1.0 vom 25. Mai 2016, der 6 Tage vor dem Datenschnitt am 31. Mai 2016 finalisiert wurde.

Fallzahlplanung

Die Fallzahlplanung basiert auf dem primären Endpunkt ORR4. Folgende Annahmen werden zugrunde gelegt:

- 90 % Power
- ORR4 im Vergleichsarm (Methotrexat oder Bexaroten) 40 %
- 30 % höheres ORR4 im Verumarm (Brentuximab Vedotin) als im Vergleichsarm
- 2-seitiger Chi²-Test
- Signifikanzniveau $\alpha = 5 \%$
- 10 % Studienabbrecher (Drop-out)
- Mindestens 15 Patienten mit pcALCL je Studienarm

Die berechnete Stichprobengröße beträgt 124 Patienten – je 62 Patienten je Studienarm.

Randomisierung, Verblindung

Die Randomisierung erfolgte 1:1 auf Verum- und Vergleichsarm stratifiziert nach CTCL-Subentität, MF und pcALCL, mittels Interactive Voice Response System.

Die Studie C25001 (ALCANZA) ist eine offene Studie, das heißt sowohl Untersucher als auch Studienteilnehmer wussten um Zuteilung zum Verum- oder Vergleichsarm.

Statistische Modelle und Tests

Für den primären Endpunkt ORR4 wurden folgende Testhypothesen formuliert:

$$H_0: \text{ORR4}_{(\text{Brentuximab Vedotin})} = \text{ORR4}_{(\text{Vergleichstherapie})}$$

$$H_1: \text{ORR4}_{(\text{Brentuximab Vedotin})} > \text{ORR4}_{(\text{Vergleichstherapie})}$$

Für die sekundären Hauptendpunkte, vollständige Remission, PFS und Verbesserung der Hautsymptomatik (Symptomdomäne des Skindex-29), wurden ebenfalls Testhypothesen formuliert, wobei die Nullhypothese besagt, dass keine Unterschiede in den entsprechenden Endpunkten zwischen den Studienarmen existieren; Alternativhypothesen wurden nicht formuliert. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist lediglich der Endpunkt Verbesserung der Hautsymptomatik (Symptomdomäne des Skindex-29) relevant.

Der primäre Endpunkt ORR4 wurde 2-seitig mit einem Signifikanzniveau von 5 % getestet. Das Testen erfolgte sequentiell, wobei die sekundären Endpunkte erst getestet werden sollten, wenn das Signifikanzniveau von 5 % im primären Endpunkt erreicht war.

Der primäre Endpunkt wird mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach pcALCL und MF, in der ITT-Population untersucht.

Der sekundäre Hauptendpunkt Symptomdomäne des Skindex-29 soll hinsichtlich der mittleren Reduktion des Scores im Verum- und Vergleichsarm untersucht werden. Die mittlere Reduktion je Studienarm wurde definiert als der Mittelwert der individuellen maximalen Veränderung des Symptomscores im Vergleich zum Baselinewert. Hierzu war eine ANCOVA (Kovarianzanalyse) geplant, in der für folgende Variablen erhoben zu Baseline kontrolliert werden soll: Behandlungsgruppe, Baselinescore, Krankheitsdiagnose, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status.

Ergebnisse zu PRO-Instrumenten – FACT-G, Skindex-29 und EQ-5D – werden deskriptiv für die beiden Studienarme über den Studienzeitraum dargestellt.

Hospitalisierungen werden ebenfalls deskriptiv für die beiden Studienarme dargestellt.

Fehlende Werte

Fehlende Daten wurden für die primäre Analyse des ORR4 nicht imputiert. Imputationen erfolgten für die Symptomdomäne des Skindex-29, wenn nicht mehr als ein Item fehlte. Für das fehlende Item wurde der Mittelwert der restlichen sechs Items als Ersatz gewählt.

Interimsanalyse

Es waren keine Interimsanalysen zu Wirksamkeitsendpunkten vorgesehen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde jedoch ein Datenschnitt durchgeführt, obwohl noch nicht alle Studienteilnehmer die Therapie der Studienmedikation abgeschlossen hatten. Gründe für dieses Vorgehen sind in den Unterlagen des pU nicht dargelegt.

Ein unabhängiges Daten-Monitor-Komitee wurde eingerichtet, um regelmäßige Sicherheitsreviews durchzuführen. Die erste Sicherheitsanalyse war nach Randomisierung von 30 Patienten vorgesehen, die mindestens einen Zyklus der Studienmedikation erhalten hatten bzw. 6 Monate nachdem der erste Patient randomisiert wurde.

Analysepopulationen

Intent-to-Treat (ITT): Die ITT-Population umfasst alle Patienten mit CD30+ CTCL, die einem der Studienarme randomisiert zugeordnet wurden. Der CD30-Status muss dabei im Zentrallabor bestätigt werden. Sowohl im Brentuximab-Vedotin- als auch im Vergleichsarm umfasst diese Population je 64 Patienten. Die Patienten der ITT-Population werden entsprechend ihrer Zuordnung zum jeweiligen Studienarm analysiert, unabhängig davon, welche Therapie sie tatsächlich erhielten.

Alle randomisierten Patienten (All-enrolled): Diese Population umfasst alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Zuordnung zum jeweiligen Studienarm unabhängig davon, welche Therapie die Patienten tatsächlich erhielten. Im Brentuximab-Vedotin-Arm umfasst diese Population 66 und im Vergleichsarm 65 Patienten. Die Population aller randomisierten Patienten wird ergänzend zur ITT-Population bei der Analyse des primären Endpunkts ORR4 herangezogen.

Sicherheitspopulation: Die Sicherheitspopulation umfasst all jene Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Alle Patienten werden hierbei dem Behandlungsarm zugeordnet, dessen Medikament sie tatsächlich eingenommen haben, unabhängig von der randomisierten Zuteilung. Erhielt ein Patient eine Dosis Brentuximab Vedotin, so wurde dieser dem Verumarm zugeordnet. Im Brentuximab-Vedotin-Arm umfasst diese Population 66 und im Vergleichsarm 62 Patienten.

Sensitivitätsanalysen

Für den primären Endpunkt wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen geplant:

- Definition des Ansprechens nach Whittaker et al (2010) [26].
- Einschätzung des Ansprechens mittels GRS basierend auf zeitgleich erhobenen Parametern (CT, Blutuntersuchung) und nicht, wie im Protokoll beschrieben, die letzte verfügbare bildgebende Diagnostik.
- Analyse aller randomisierten Patienten (All-enrolled-Population), Per-Protokoll-Population und Response-Evaluable-Population statt ITT-Population.

Für die Symptomdomäne des Skindex-29 wurde eine Untersuchung mittels MMRM-Modelle als Sensitivitätsanalyse geplant.

Subgruppenanalysen

Folgende Subgruppenanalysen wurden im SAP geplant:

- MF vs. pcALCL
- ECOG Performance-Status (0, 1, 2)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Ethnie (genetisch): weiß, nicht-weiß
- Methotrexat vs. Brentuximab Vedotin
- Bexaroten vs. Brentuximab Vedotin

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Allgemeine Angaben zur Studie C25001 (ALCANZA) sind Tabelle 11 zu entnehmen. Bis auf 3 Patienten hatten zum Datenschnitt am 31. Mai 2016 alle Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation beendet oder abgebrochen. Therapieabbruch aufgrund von UE erfolgte deutlich häufiger im Verum- als im Vergleichsarm. Mehr als die Hälfte der Patienten unter Behandlung mit Methotrexat oder Bexaroten brach die Therapie aufgrund von Krankheitsprogression ab, im Verumarm betraf das im Gegensatz dazu 20 % der Patienten.

Mehr als 60 % der ITT-Population befand sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Langzeit-Follow-up und wurde bzgl. OS und PFS nachbeobachtet.

Tabelle 11: Allgemeine Angaben der Studie C25001 (ALCANZA)

Studie C25001 (ALCANZA)	Brentuximab Vedotin n (%)	Methotrexat oder Bexaroten n (%)
Randomisierte Patienten	66 (100)	65 (100)
Patienten mit mindestens einer Dosis	66 (100)	62 (95)
Abbruch/Beendigung der Einnahme der Studienmedikation	63 (95)	65 (100)
Maximale Anzahl Therapiezyklen absolviert	23 (35)	5 (8)
UE	17 (26)	5 (8)
Protokollverletzung	1 (2)	1 (2)
Rückzug der Einverständniserklärung	6 (9)	9 (14)
Nicht zufriedenstellendes therapeutisches Ansprechen	2 (3)	4 (6)
Krankheitsprogression	13 (20)	40 (62)
Andere Gründe	1 (2)	1 (2)
Beendigung der Studie ¹⁾	21 (32)	26 (40)
Rückzug der Einverständniserklärung	8 (12)	10 (15)
Lost to Follow-up	2 (3)	1 (2)
Tod	12 (18)	14 (22)
Andere Gründe	0	1 (2)
Post-Behandlung-Follow-up für PFS und OS	42 (64)	39 (60)
Protokollverletzungen	5 (8)	4 (6)

¹⁾ Gesamtanzahl überschreitet 100 %, da für einen Patienten zwei Gründe für Beendigung der Studie eingegeben waren: „Tod“ und „Ende der Studie“:

Abkürzungen: OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

Behandlungsdauer und Anzahl Behandlungszyklen unterschied sich stark zwischen den Studienarmen und war deutlich kürzer bzw. kleiner im Vergleichs- als im Verumarm (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Behandlungsdauer und Behandlungszyklen in der Sicherheitspopulation der Studie C25001 (ALCANZA)

Studie C25001 (ALCANZA)	Intervention	Kontrolle	
	Brentuximab Vedotin (N=66)	Bexaroten (N=36)	Methotrexat (N=25)
<i>Behandlungsdauer¹⁾ (Tage)</i>			
MW (SD)	229,1 (123,39)	140,0 (111,64)	98,6 (90,24)
Median (Min; Max)	268,5 (21; 420)	114,0 (7; 378)	77,0 (7; 336)
<i>Anzahl Behandlungszyklen²⁾ pro Patient</i>			
MW (SD)	10,3 (5,58)	6,8 (4,77)	4,8 (4,26)
Median (Min; Max)	12,0 (1; 16)	5,5 (1; 16)	3,0 (1; 16)

¹⁾ Behandlungsdauer war wie folgt definiert: Brentuximab Vedotin: Datum letzte Dosis + 21 Tage - Datum erste Dosis / Methotrexat: Datum letzte Dosis + 7 Tage - Datum erste Dosis / Bexaroten: Datum letzte Dosis + 1 Tag - Datum erste Dosis.

²⁾ Ein Behandlungszyklus wurde definiert als eine Zeitspanne von 21 Tagen, in welcher die Therapie mit Brentuximab Vedotin einmalig, Methotrexat wöchentlich und Bexaroten täglich erfolgte.

Abkürzungen: MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Die Populationen zeigten in den jeweiligen Studienarmen vergleichbare Charakteristika (siehe Tabelle 13). Insgesamt wiesen die Patienten im Median 4 bzw. 3,5 Vortherapien auf. Laut Anwendungsgebiet sollen die Patienten mindestens eine systemische Vortherapie erhalten haben. Dieses Kriterium wurde von allen Patienten im Vergleichsarm erfüllt, jedoch mindestens ein Patient im Verumarm erhielt keine vorherige systemische Therapie. Mindestens 30 % der Studienpopulation waren bereits mit Bexaroten bzw. mit Methothrexat vorbehandelt.

Tabelle 13: Charakterisierung der ITT-Population¹⁾ der Studie C25001 (ALCANZA)

Studie C25001 (ALCANZA)	Brentuximab Vedotin (N=64)	Methotrexat oder Bexaroten (N=64)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
männlich	33 (52)	37 (58)
weiblich	31 (48)	27 (42)
<i>Ethnizität (genetisch), n (%)</i>		
weiß	56 (88)	53 (83)
schwarz oder afro-amerikanisch	3 (5)	3 (5)
asiatisch	1 (2)	5 (8)
keine Angabe	3 (5)	1 (2)
andere	1 (2)	2 (3)
<i>Alter in Jahren</i>		
MW (SD)	59,5 (13,99)	56,6 (14,30)
<i>ECOG Performance-Status, n (%)</i>		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
<i>Zeit seit Diagnose²⁾ in Monaten</i>		
MW (SD)	75,30 (118,704)	62,23 (65,080) ³⁾

Studie C25001 (ALCANZA)	Brentuximab Vedotin (N=64)	Methotrexat oder Bexaroten (N=64)
<i>TNM-Stadien für Patienten mit pcALCL, n (%)</i>	16	15
Haut		
T1	1 (6)	4 (27)
T2	3 (19)	5 (33)
T3	12 (75)	6 (40)
Lymphknoten		
N0	10 (63)	11 (73)
N1	2 (13)	1 (7)
N2	2 (13)	1 (7)
N3	2 (13)	2 (13)
Innere Organe		
M0	12 (75)	14 (93)
M1	4 (25)	1 (7)
<i>Krankheitsstadien für Patienten mit MF, n (%)</i>	48	49
IA	4 (8)	1 (2)
IB	6 (13)	12 (24)
IIA	5 (10)	5 (10)
IIB	19 (40)	19 (39)
IIIA	4 (8)	2 (4)
IIIB	0	0
IVA1	0	1 (2)
IVA2	2 (4)	8 (16)
IVB	7 (15)	0
unbekannt	1 (2)	1 (2)
<i>Beteiligung des Knochenmarks, n (%)</i>	2 (3)	2 (3)
<i>Anzahl Vortherapien, Median (Min; Max)</i>		
Jegliche Art Vortherapie	4 (0; 13)	3,5 (1; 15)
Gezielte Therapien der Haut	1 (0; 6)	1 (0; 9)
Systemische Therapie	2 (0; 11)	2 (1; 8)
<i>Art der Therapie, n (%)</i>		
Gezielte Therapie der Haut	52 (83)	51 (80)
Topische Steroide	7 (11)	14 (22)
Topische Retinoide	1 (2)	0
Topische Chemotherapie	3 (5)	2 (3)
Radiotherapie	40 (63)	41 (64)
Phototherapie	32 (51)	29 (45)
Andere	2 (3)	0
Systemische Therapie	63 (98) ⁴⁾	64 (100)
Bexaroten	26 (41)	22 (34)
Chemotherapie	45 (71)	45 (70)
Methotrexat	26 (41)	25 (39)
Andere	30 (48)	32 (50)
Nicht-Topische Retinoide	5 (8)	4 (6)
Photopherese	3 (5)	4 (6)
Denileukin diftitox	0	1 (2)
Immuntherapie	26 (41)	29 (45)
Histondeacetylase-Inhibitoren	13 (21)	13 (20)
Andere	18 (29)	13 (20)
<i>Vorausgegangener chirurgischer Eingriff, n (%)</i>	3 (5)	6 (9)
<i>Vorausgegangene Knochenmarks- oder Stammzelltransplantation, n (%)</i>	3 (5)	1 (2)

Studie C25001 (ALCANZA)	Brentuximab Vedotin (N=64)	Methotrexat oder Bexaroten (N=64)
<i>Art der Transplantation⁵⁾, n (%)</i>		
allogen	1 (33)	1 (100)
autolog	2 (67)	1 (100)

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

²⁾ Zeit seit Diagnose: (Datum der ersten Dosis der Studienmedikation - Datum der Diagnose) / 30,4375.

³⁾ Angabe beruht auf 61 Patienten; für 3 Patienten fehlt diese Angabe.

⁴⁾ Angaben zum relativen Anteil wurden nachberechnet, da Angaben in Studienunterlagen nicht plausibel erschienen.

⁵⁾ Prozentzahl kann 100 überschreiten, da Patienten mehr als eine Transplantation erhalten haben können.

Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: Intent-to-Treat; MF: Mycosis fungoides; MW: Mittelwert; pcALCL: primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom; SD: Standardabweichung.

Informationen zur nachfolgenden antineoplastischen Therapie sind in Tabelle 14 dargestellt. Im Verumarm erhielten 38 Patienten und im Vergleichsarm 47 Patienten eine nachfolgende antineoplastische Therapie. Diese Therapie erfolgte meist systemisch und umfasste im Vergleichsarm zu einem Großteil die Therapie mit Brentuximab Vedotin (29 Patienten). Patienten, die mit der Studienmedikation Brentuximab Vedotin behandelt wurden, erhielten Chemotherapeutika, u. a. Methotrexat, gefolgt von Immuntherapeutika.

Tabelle 14: Nachfolgende antineoplastische Therapie in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population¹⁾

Studie C25001 (ALCANZA)	Brentuximab Vedotin (N=64) n (%)	Methotrexat oder Bexaroten (N=64) n (%)
Patienten mit mindestens einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie	38 (59)	47 (73)
<i>Art der Therapie²⁾</i>		
Gezielte Therapie der Haut	17 (45)	22 (47)
Radiotherapie	12 (32)	16 (34)
Phototherapie	6 (16)	6 (13)
Topische Steroide	1 (3)	5 (11)
Systemische Therapie	34 (89)	44 (94)
Chemotherapie	23 (61)	22 (47)
Andere	19 (50)	19 (40)
Methotrexat	8 (21)	6 (13)
Immuntherapie	9 (24)	5 (11)
Bexaroten	6 (16)	4 (9)
Brentuximab Vedotin	5 (13)	29 (62)
Andere	5 (13)	3 (6)
HDACi	4 (11)	3 (6)
Photopherese	0	1 (2)
Andere	1 (3)	4 (9)

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

²⁾ Relative Häufigkeiten basieren auf der Anzahl Patienten, die mindestens eine nachfolgende antineoplastische Therapie erhalten haben.

Abkürzungen: ITT: Intent-to-Treat.

Schwere Protokollverletzungen wurden bei 9 Patienten berichtet, 5 Patienten unter Therapie mit Brentuximab Vedotin und 4 Patienten unter Vergleichsmedikation. Unerlaubte Begleitmedikation wurde von je einem Patienten je Studienarm berichtet, ein Patient im Verumarm war nicht mit einer systemischen Therapie oder Radiotherapie vorbehandelt und ein Patient im Vergleichsarm zeigte keine messbare CTCL-Erkrankung. Die anderen 5 Protokollverletzungen bezogen sich auf Laborparameter oder auf Wash-out-Phasen, die nicht eingehalten wurden.

Die Einnahme von Begleitmedikation in der Studie C25001 (ALCANZA) während der Therapie mit der Studienmedikation wurde in der Sicherheitspopulation berichtet. Insgesamt 65 Patienten (98 %) im Verumarm und 62 Patienten (100 %) im Vergleichsarm erhielten während der Studie mindestens eine Begleitmedikation. Die meisten Patienten unter Therapie mit Brentuximab Vedotin (30 Patienten, 45 %) bekamen Paracetamol. Die häufigste Begleitmedikation für Patienten unter Methotrexat (n=25) war Folsäure (13 Patienten, 52 %). Patienten unter Bexaroten-Behandlung (n=37) erhielten zusätzlich Fenofibrat (27 Patienten, 73 %) oder Levothyroxin (33 Patienten, 89 %). Im Interventionsarm erhielten 13 Patienten (20 %) Levothyroxin, 12 Patienten (18 %) Hydroxyzin und 9 Patienten (14 %) Fenofibrat. Darüber hinaus bekamen 21 Patienten (32 %) Statine verabreicht (einschließlich Atorvastatin, Simvastatin, Rosuvastatin, Pravastatin und Pitavastatin). Der Gebrauch von Fenofibrat von Tag 1, Zyklus 1 bis zu Tag 7, Zyklus 1 wurde nicht als Begleitmedikation betrachtet.

Der pU berechnet Rücklaufquoten der eingesetzten PRO-Instrumente basierend auf den zur Verfügung stehenden Personen. Es ist unklar, wie die Population der zur Verfügung stehenden Studienteilnehmer definiert wurde. Die Berechnung auf Basis der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Patienten wäre akzeptabel zur Ermittlung der Rücklaufquoten. Da im vorliegenden Fall unklar ist, wie die zur Verfügung stehenden Patienten definiert wurden, erfolgt die Beurteilung der Rücklaufquoten mit Bezug zur ITT-Population.

In Tabelle 15 sind die Rücklaufquoten bezogen auf die ITT-Population dargestellt. Es antworteten zu Baseline und zu Behandlungszyklus 2 mehr als 70 % der Studienteilnehmer. Ab Zyklus 4 wurde zwar im Verumarm für alle PRO-Instrumente ein Rücklauf von mehr als 70 % berichtet, jedoch im Vergleichsarm (Methotrexat oder Bexaroten) waren von weniger als 60 % der ITT-Population Informationen verfügbar. Ab diesem Erhebungszeitpunkt betrug der Unterschied der Rücklaufquoten mehr als 15%-Punkte zwischen den Studienarmen. Zum Behandlungsende standen im Verumarm für mehr als 70 % der ITT-Population Informationen der PRO-Instrumente zur Verfügung. Im Vergleichsarm war zum Behandlungsende der Rücklauf etwas niedriger und der Unterschied zwischen den Studienarmen belief sich auf weniger als 15%-Punkte.

Die Darstellung beschränkt sich auf die aktive Studienphase. Rücklaufquoten der Erhebungen nach Beendigung der Studienmedikation beliefen sich zu allen Zeitpunkten auf ≤ 30 % im Verum- und ≤ 28 % im Vergleichsarm für den Skindex-29 und FACT-G bzw. auf ≤ 30 % im Verum- bzw. ≤ 27 % im Vergleichsarm für die EQ-5D-VAS (visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens).

Tabelle 15: Rücklaufquoten der in der Studie C25001 (ALCANZA) eingesetzten PRO-Instrumente bezogen auf ITT-Population¹⁾

Studie C25001 (ALCANZA)	Skindex-29		EQ-5D-VAS		FACT-G	
	Brentuximab Vedotin (N=64) n (%)	Methotrexat oder Bexaroten (N=64) n (%)	Brentuximab Vedotin (N=64) n (%)	Methotrexat oder Bexaroten (N=64) n (%)	Brentuximab Vedotin (N=64) n (%)	Methotrexat oder Bexaroten (N=64) n (%)
Baseline	63 (98)	62 (97)	62 (97)	57 (89)	63 (98)	62 (97)
Zyklus 2	58 (91)	50 (78)	54 (84)	48 (75)	58 (91)	51 (80)
Zyklus 4	52 (81)	34 (53)	51 (80)	35 (55)	53 (83)	36 (56)
Zyklus 6	42 (66)	28 (44)	42 (66)	27 (42)	43 (67)	28 (44)
Zyklus 8	39 (61)	16 (25)	39 (61)	15 (23)	39 (61)	15 (23)
Zyklus 10	37 (58)	15 (23)	36 (56)	15 (23)	37 (58)	15 (23)
Zyklus 12	27 (42)	10 (16)	28 (44)	10 (16)	28 (44)	10 (16)
Zyklus 14	27 (42)	6 (9)	27 (42)	6 (9)	27 (42)	6 (9)
Zyklus 16	22 (34)	4 (6)	22 (34)	4 (6)	21 (33)	5 (8)
Behandlungs- ende	47 (73)	42 (66)	47 (73)	39 (61)	47 (73)	43 (67)

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

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; ITT: Intent-to-Treat.

2.6.2 Mortalität

Gesamtüberleben

Gesamtüberleben wurde als Sicherheitsendpunkt erhoben und post hoc analysiert. Bis zum 31. Mai 2016 starben 15 Patienten (23 %) im Verum- und 14 Patienten (22 %) im Vergleichsarm (siehe Tabelle 16). Die mediane Nachbeobachtungszeit war etwas länger unter Therapie mit Brentuximab Vedotin mit 23,2 Monaten (95%-Konfidenzintervall (-KI): [19,1;28,1]) als im Vergleichsarm mit 20,8 Monaten (95%-KI: [14,6;23,9]).

Die mediane Überlebenszeit wurde bis zum Datenschnitt in keinem Studienarm erreicht. Das Hazard Ratio (HR) betrug 0,89 und war nicht statistisch signifikant (95%-KI: [0,43;1,84]).

Tabelle 16: Gesamtüberleben in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population¹⁾

Studie C25001 (ALCANZA)	Brentuximab Vedotin (N=64)	Methotrexat oder Bexaroten (N=64)
Tod, n (%)	15 (23)	14 (22)
Zensierungen, n (%)	49 (77)	50 (78)
Beendigung der Studie	9 (14)	12 (19)
Rückzug der Einverständniserklärung	8 (13)	10 (16)
Lost to Follow-up	1 (2)	1 (2)
Andere Gründe	0	1 (2)
Lebend bei letztem Kontakt	40 (63)	38 (59)
Überlebensdauer (Monate)		
25. Perzentile [95%-KI]	20,8 [14,3;n.b.]	21,1 [6,0;n.b.]
Median [95%-KI]	n.b. [30,4;n.b.]	n.b. [n.b.;n.b.]
HR ²⁾ [95%-KI]	0,89 [0,43;1,84]	
p-Wert ³⁾	0,74	

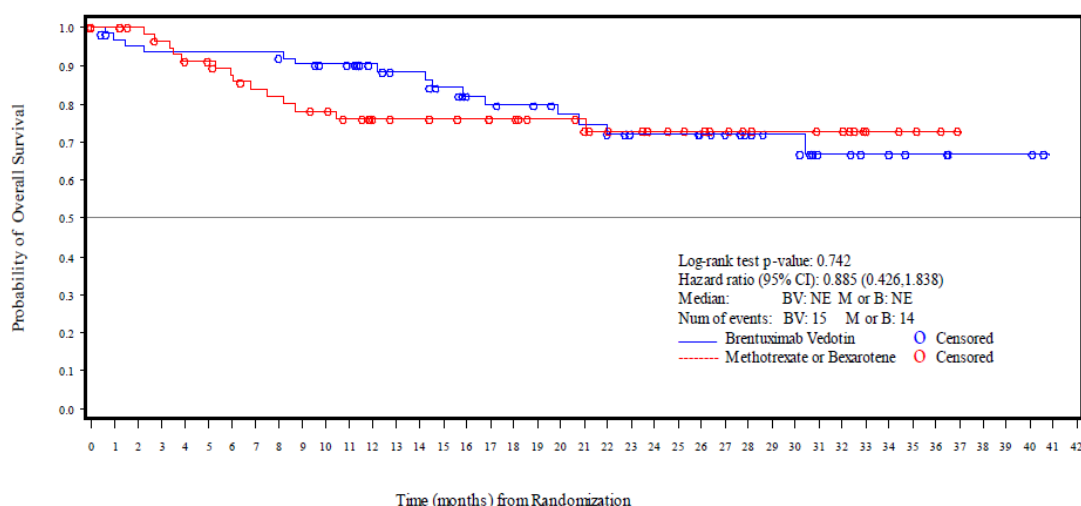
¹⁾ Die ITT-Population bezieht sich nicht auf die gesamte in der Studie randomisierten Studienpopulation. Es wurden 3 Personen (Brentuximab Vedotin: 2; Methotrexat oder Bexaroten: 1) mit nicht vorliegender CD30-Positivität ausgeschlossen.

²⁾ Hazard Ratio mit zugehörigem 95%-KI wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Regression berechnet, in dem „Behandlung“ die unabhängige Variable darstellte und die Diagnose von MF und pcALCL als Stratifizierungsfaktor im Modell berücksichtigt wurde. Brentuximab Vedotin entsprach der Variable „Behandlung“, Methotrexat oder Bexaroten war der Komparator. Ein HR < 1 drückt einem Effekt zugunsten der Behandlung mit Brentuximab Vedotin aus.

³⁾ Der p-Wert wurde mittels Log-Lank-Test stratifiziert nach Diagnose von MF und pcALCL berechnet.

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

Die Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 3) kreuzen sich zu Monat 4, divergieren anschließend bis Monat 12, um danach wieder aufeinander zuzulaufen. Die Kurven zeigen keinen Vorteil einer Therapie gegenüber der anderen, was durch den Log-Rank-Test bestätigt wird.



Number of patients at risk
 Brentuximab Vedotin 64 60 59 58 58 58 58 58 58 55 53 53 46 43 43 39 37 34 33 33 30 29 28 25 23 23 23 20 17 14 14 9 8 7 6 4 4 2 2 2 2
 Methotrexate or Bexarotene 64 61 58 55 52 51 47 44 43 41 40 37 36 32 32 31 30 30 28 25 24 21 20 17 16 15 13 11 10 10 10 9 6 4 3 2 1

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population

Der pU legt zudem nach Subentität stratifizierte Analysen vor. Auch hier zeigt sich weder bei Patienten mit MF noch pcALCL ein statistisch signifikantes Ergebnis im Endpunkt Gesamtmortalität.

2.6.3 Morbidität

Objektive Ansprechrate \geq 4 Monate (ORR4)

Der Endpunkt ORR4 wird ergänzend in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt. Es zeigt sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Unterschied im ORR4 zwischen den Behandlungsarmen. Die vom pU vorgelegten Analysen nach Subentität (MF und pcALCL) zeigen konsistente Ansprechraten in den jeweiligen Behandlungsarmen und konsistente, statistisch signifikante Risikodifferenzen zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 17: Objektive Ansprechrate \geq 4 Monate in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population¹⁾

Studie C25001 (ALCANZA)	Brentuximab Vedotin (N=64)	Methotrexat oder Bexaroten (N=64)
ORR4, n (%)	36 (56,3)	8 (12,5)
Risikodifferenz in % [95%-KI]	43,8 [29,1;58,4]	
p-Wert ²⁾	<0,001	

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

²⁾ Der p-Wert wurde mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test berechnet, stratifiziert nach Diagnose von pcALCL und MF.

Abkürzungen: ITT: Intent-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MF: Mycosis fungoides; ORR4: objektive Ansprechrate \geq 4 Monate; pcALCL: primär kutanes anaplastisches großzelliges Lymphom.

Reduktion der Hautsymptome (Patienteneinschätzung)

Die Rücklaufquoten sind in Tabelle 15 für den Skindex-29 über die gesamte Behandlungsdauer dargestellt. Es standen von mehr als 80 % der Studienteilnehmer je Studienarm Informationen zur Symptomdomäne zu Baseline als auch zur maximalen Reduktion zwischen Baseline und Behandlungsphase zur Verfügung. Jedoch weisen die hier dargestellten Rücklaufquoten leichte Abweichungen zu den Rücklaufquoten der Symptomdomäne des Skindex-29 in Tabelle 18 auf. Als maximale Reduktion wurde die Differenz zwischen Baseline und Messungen während der Behandlungsphase inkl. der Erhebung zu Behandlungsende definiert. Aufgrund der längeren Behandlungszeit im Verum- als im Vergleichsarm, wurde die Hautsymptomatik unter Behandlung mit Brentuximab Vedotin häufiger als unter Vergleichsmedikation erfasst. Dies könnte zu einer Verzerrung der maximalen Reduktion der Hautsymptomatik geführt haben.

Tabelle 18: Ergebnisse der Symptomdomäne¹⁾ des Skindex-29 in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population²⁾

Studie C25001 (ALCANZA)	Brentuximab Vedotin (N=64)	Methotrexat oder Bexaroten (N=64)	Mittelwertdifferenz [95%-KI] ³⁾
Baseline ⁴⁾ , n (%) MW (SD)	61 (95) 57,47 (23,37)	57 (89) 55,10 (21,10)	-
Maximale Reduktion, n (%) MW (SD)	58 (91) -27,96 (26,88)	54 (84) -8,62 (17,01)	-19,34 [-27,61;-10,07]

¹⁾ Höhere Scores spiegeln eine stärkere Hautsymptomatik wider.

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

³⁾ Nicht-adjustierte Mittelwertdifferenz und 95%-KI wurden mithilfe des Review Managers (Version 5.2) basierend auf den Angaben des pU für die Nutzenbewertung berechnet.

⁴⁾ Definiert als die Erhebung, die vor und am nächsten zum Beginn der Studienmedikation erfolgte.

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

Die Scores der Symptomdomäne zu Baseline zeigten kaum Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Der Mittelwert der maximalen Reduktion während der Behandlungsphase unterschied sich zwischen den Studienarmen deutlich und die Mittelwertdifferenz betrug -19,34 Punkte. Zur Einschätzung der klinischen Relevanz wurde für die Nutzenbewertung Hedges' g berechnet, welches mit -0,85 (95%-KI: [-1,23;-0,46]) über der Grenze von 0,2 zur Einschätzung der klinischen Relevanz liegt.

Hospitalisierung

Insgesamt wurden mehr Patienten im Vergleichsarm (n=28) als im Verumarm (n=19) hospitalisiert. Die Anzahl der Hospitalisierungen bei Patienten, die mindestens einmal hospitalisiert waren, war im Median vergleichbar zwischen den Studienarmen. Die Anzahl der Hospitalisierungstage war im Median allerdings etwas geringer in Patienten, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden als in Patienten unter Vergleichsmedikation.

Tabelle 19: Hospitalisierungen in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population¹⁾

Studie C25001 (ALCANZA)	Brentuximab Vedotin (N=64)	Methotrexat oder Bexaroten (N=64)	Risk Ratio [95%-KI] p-Wert
Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung, n (%)	19 (30)	28 (44)	0,68 [0,42;1,08] 0,142 ²⁾
Anzahl Hospitalisierungen in Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung, Median (Min, Max)	2 (1; 9)	1,5 (1, 8)	-
Anzahl Hospitalisierungstage bei Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung, Median (Min, Max)	15 (1; 921)	20,5 (2; 104)	-

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

²⁾ Angaben stammen aus Modul 4 des Herstellerdossiers.

Abkürzungen: ITT: Intent-to-Treat; KI: Konfidenzintervall.

EQ-5D-VAS

Die Rücklaufquoten für die EQ-5D-VAS sind in Tabelle 15 dargestellt. Da ab Zyklus 4 der Unterschied der Rücklaufquoten zwischen Verum- und Vergleichsarm mehr als 15%-Punkte betrug, werden die Ergebnisse ab Zyklus 4 nicht mehr als valide eingeschätzt und nicht dargestellt.

Tabelle 20: Ergebnisse der visuellen Analogskala¹⁾ des EQ-5D in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population²⁾

Studie C25001 (ALCANZA)	Brentuximab Vedotin (N=64)	Methotrexat oder Bexaroten (N=64)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert
Baseline ⁴⁾ , n (%) MW (SD)	62 (97) 60,6 (20,26)	57 (89) 61,7 (23,61)	-
Zyklus 2, n (%) MW (SD)	54 (84) 61,9 (20,53)	48 (75) 65,6 (18,64)	-
Behandlungsende, n (%) MW (SD)	47 (73) 63,2 (25,05)	39 (61) 61,3 (22,08)	-
Veränderung zw. Baseline und Behandlungsende, n (%) MW (SD)	46 (72) 0,8 (25,72)	35 (55) -2,0 (26,25)	2,8 [-8,79;14,39] ³⁾ ; 0,63 ³⁾

¹⁾ Ein höherer Scorewert spiegelt einen besseren Gesundheitszustand wider.

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

³⁾ Angaben stammen aus Modul 4 des Herstellerdossiers.

⁴⁾ Baseline war definiert als die Erhebung, die vor und am nächsten zum Beginn der Studienmedikation erfolgte.

Abkürzungen: EQ-5D: EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen; ITT: Intent-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Der Gesundheitszustand unterscheidet sich zu Baseline zwischen den Studienarmen nicht. Die Veränderung des mittleren Gesundheitszustands zwischen Baseline und Zyklus 2 sowie zwischen Baseline und Behandlungsende sind gering und die Mittelwertdifferenz zwischen der Veränderung in beiden Studienarmen ist nicht statistisch signifikant.

2.6.4 Lebensqualität

Im SAP wurden lediglich deskriptive Analysen der Ergebnisse der PRO-Instrument FACT-G und Skindex-29 geplant. Darüber hinaus legt der pU Responderanalysen vor, die, sofern methodisch adäquat, dargestellt und in die Nutzenbewertung einbezogen werden.

FACT-G

Die Rücklaufquoten über den Behandlungszeitraum des FACT-G sind in Tabelle 15 dargestellt. Der pU legt für den FACT-G die Scorewerte zu Baseline und jeweils die Mittelwerte der Veränderung der darauffolgenden Erhebungszeitpunkte vor. Dargestellt in Tabelle 21 sind jeweils die Ergebnisse des Gesamtscores zu Baseline, Zyklus 2 und zum Behandlungsende, da hier in mindestens einem Studienarm die Rücklaufquote $\geq 70\%$ und die Unterschiede zwischen den Studienarmen weniger als 15%-Punkte betragen. Zwischen den Rücklaufquoten des Gesamtscores und denen des FACT-G (dargestellt in Tabelle 15) treten leichte Diskrepanzen auf.

Tabelle 21: Ergebnisse des Gesamtscores des FACT-G in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population¹⁾

Studie C25001 (ALCANZA)	Brentuximab Vedotin (N=64)	Methotrexat oder Bexaroten (N=64)
Gesamtscore ²⁾ Baseline ³⁾ , n (%) MW (SD)	61 (95) 71,2 (17,03)	58 (91) 73,1 (17,9)
Veränderung zu Zyklus 2, n (%) MW (SD)	56 (87,5) 1,43 (10,17)	46 (71,9) -0,37 (11,72)
Veränderung zum Behandlungsende, n (%) MW (SD)	45 (70) 0,2 (16,39)	37 (58) -2,3 (17,17)

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

²⁾ Ein höherer Scorewert spiegelt einen besseren Gesundheitszustand wider.

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

Abkürzungen: FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; ITT: Intent-to-Treat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Zu Baseline unterschied sich der Mittelwert des Gesamtscores zwischen den Studienarmen kaum. Die mittleren Veränderungen innerhalb der Studienarme zu Zyklus 2 und zu Behandlungsende waren gering. Mittlere Veränderungen in den Subskalen waren geringer und betrug weniger als einen Punkt innerhalb der Studienarme (Ergebnisse nicht dargestellt).

Der pU präsentierte darüber hinaus Responderanalysen basierend auf in der Literatur beschriebenen Responder-schwellen. Als Responder waren jene Patienten definiert, die ab Baseline eine Verbesserung um die jeweilige Responseschwelle während der Behandlungszeit zeigten. Ergebnisse sind in Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 22: Responderanalysen zum Gesamtscore und der Subskalen des FACT-G in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population¹⁾

Studie C25001 (ALCANZA)	Brentuximab Vedotin (N=64) n (%)	Methotrexat oder Bexaroten (N=64) n (%)	Risk Ratio [95%-KI] p-Wert
Gesamtscore (MID=4)	36 (56)	32 (50)	1,13 [0,81;1,56] 0,48
Subskala „Körperliches Wohlbefinden“ (MID=2)	40 (63)	36 (56)	1,11 [0,83;1,48] 0,47
Subskala „Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familie/Freunden“ (MID=2)	30 (47)	29 (45)	1,03 [0,71;1,51] 0,86
Subskala „Seelisches Wohlbefinden“ (MID=2)	28 (44)	25 (39)	1,12 [0,74;1,69] 0,59
Subskala „Funktionsfähigkeit“ (MID=2)	37 (58)	30 (47)	1,23 [0,88;1,72] 0,22

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

Abkürzungen: FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; ITT: Intent-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference.

Basierend auf den gewählten Responsekriterien zeigten sich beim Gesamtscore und den Subskalen des FACT-G numerisch mehr Responder mit einer Verbesserung im Verumarm als im

Vergleichsarm. Jedoch sind die Unterschiede nicht statistisch signifikant. Berücksichtigt man zudem die Zeit bis zum Eintreten eines Ansprechens, so zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse nicht dargestellt).

Untersuchungen zu Verschlechterungen anhand der gewählten Responseschwellen wurden nicht vorgelegt.

Skindex-29

Die Rücklaufquoten des Skindex-29 über den Behandlungszeitraum sind in Tabelle 15 dargestellt. Jedoch weisen die dort dargestellten Rücklaufquoten leichte Abweichungen zu den Rücklaufquoten des Gesamtscores des Skindex-29 in Tabelle 23 auf. Der pU stellt für den Skindex-29 die Scorewerte zu Baseline und für die darauffolgenden Erhebungszeitpunkte dar. In Tabelle 23 sind jeweils die Ergebnisse zu Baseline, Zyklus 2 und zum Behandlungsende dargestellt, da hier in mindestens einem Studienarm die Rücklaufquote $\geq 70\%$ und die Unterschiede zwischen den Studienarmen weniger als 15%-Punkte betragen.

Tabelle 23: Ergebnisse des Gesamtscores¹⁾ und der Domänen „Emotion“ und „Funktion“ des Skindex-29 in der Studie C25001 (ALCANZA), ITT-Population²⁾

Studie C25001 (ALCANZA)	Brentuximab Vedotin (N=64)	Methotrexat oder Bexaroten (N=64)
Gesamtscore		
Baseline ³⁾ , n (%) MW (SD)	61 (95) 49,84 (22,03)	57 (89) 47,91 (20,04)
Zyklus 2, n (%) MW (SD)	57 (89) 43,31 (22,51)	49 (75) 45,15 (23,53)
Behandlungsende, n (%) MW (SD)	46 (72) 33,83 (23,38)	41 (64) 40,80 (26,14)
Domäne „Emotion“		
Baseline ³⁾ , n (%) MW (SD)	62 (97) 49,47 (22,37)	59 (92) 45,76 (22,87)
Zyklus 2, n (%) MW (SD)	58 (91) 41,63 (23,90)	49 (77) 44,38 (26,08)
Behandlungsende, n (%) MW (SD)	46 (72) 32,62 (23,33)	41 (64) 38,92 (28,10)
Domäne „Funktion“		
Baseline ³⁾ , n (%) MW (SD)	62 (97) 42,28 (25,94)	59 (92) 40,39 (24,99)
Zyklus 2, n (%) MW (SD)	57 (89) 38,67 (25,03)	49 (75) 37,82 (26,55)
Behandlungsende, n (%) MW (SD)	46 (72) 29,68 (25,47)	41 (64) 33,16 (29,96)

¹⁾ Ein höherer Scorewert spiegelt eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität wider.

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

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

Abkürzungen: ITT: Intent-to-Treat; MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung.

Zu Baseline unterschieden sich die Scorewerte des Gesamtscores und der Domänen „Emotion“ und „Funktion“ kaum zwischen den Studienarmen. Insgesamt verbesserte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels Skindex-29 in beiden Studienarmen. Die Unterschiede zwischen den Studienarmen zu Behandlungsende waren gering und Mittelwertdifferenzen nicht statistisch signifikant. Angaben zur maximalen Reduktion, wie für die Domäne „Symptome“ (siehe Tabelle 18), sind in den Unterlagen des pU für den Gesamtscore und die Domänen „Emotion“ und „Funktion“ nicht verfügbar.

2.6.5 Sicherheit

Die nachfolgenden Darstellungen zur Sicherheit von Brentuximab Vedotin beziehen sich auf die Sicherheitspopulation der Studie C25001 (ALCANZA). Die Sicherheitspopulation umfasst all jene Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Im Verumarm erhielten alle randomisierten Patienten Brentuximab Vedotin und im Vergleichsarm nahmen 3 Patienten die Studienmedikation nicht ein. Die Sicherheitspopulation umfasste daher 128 Patienten, wovon 66 Patienten dem Studienarm Brentuximab Vedotin und 62 Patienten dem Studienarm Methotrexat oder Bexaroten zugeordnet waren.

Die mittlere Behandlungszeit zwischen den Studienarmen unterschied sich deutlich und belief sich bei der Therapie mit Brentuximab Vedotin im Mittel auf 229,1 Tage bzw. 10,3 Zyklen, mit Bexaroten auf 140 Tage bzw. 6,8 Zyklen und mit Methotrexat auf 98,6 Tage bzw. 4,8 Zyklen. Bei der Bewertung der UE ist somit die Behandlungsdauer zu berücksichtigen, insbesondere bei Berechnung von Effektschätzern zur Beurteilung von statistisch signifikanten Unterschieden.

Tabelle 24: Zusammenfassung der UE in der Sicherheitspopulation der Studie C25001 (ALCANZA)

Patienten mit mindestens einem ...	Brentuximab Vedotin (N=66) n (%)	Methotrexat oder Bexaroten (N=62) n (%)	Hazard Ratio [95%-KI]
UE	63 (95)	56 (90)	- ¹⁾
UE des CTCAE-Grades ≥ 3	27 (41)	29 (47)	k.A.
SUE	19 (29)	18 (29)	k.A.
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	16 (24)	5 (8)	k.A.

¹⁾ Patientenrelevanz nicht eindeutig beurteilbar.

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

In Tabelle 24 sind die UE zusammengefasst dargestellt. Aus den Unterlagen des pU sind lediglich Relative Risiken oder Odds Ratios als Effektschätzer zu entnehmen. Diese sind jedoch aufgrund der sehr unterschiedlichen Therapiedauern in den jeweiligen Studienarmen verzerrt und werden deshalb nicht dargestellt. Methodisch adäquate Effektschätzer wären Hazard Ratios aus Überlebenszeitanalysen, da diese die Zeit unter Risiko für das Auftreten eines UE berücksichtigen (weitere Ausführungen siehe Kapitel 3).

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz von mindestens 10 % in einem der Studienarme sind in Tabelle 25 dargestellt. UE in den Systemorganklassen „Erkrankungen des Nervensystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ wurden für mindestens die Hälfte der Patienten unter Therapie mit Brentuximab Vedotin berichtet. Im Vergleichsarm entwickelten mehr als die Hälfte der Patienten UE in den Systemorganklassen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“.

Für die Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ ist die Abgrenzung zu Symptomen der Grunderkrankung unklar. Möglicherweise sind hier Symptome erfasst, die bereits unter der Endpunktkategorie „Morbidität“ erfasst wurden.

Tabelle 25: UE¹⁾ mit Inzidenz ≥ 10 % in einem der Studienarme der Sicherheitspopulation der Studie C25001 (ALCANZA)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Brentuximab Vedotin (N=66) n (%)	Methotrexat oder Bexaroten (N=62) n (%)
Erkrankungen des Nervensystems	47 (71)	12 (19)
Periphere sensorische Neuropathie	30 (45)	1 (2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	40 (61)	23 (37)
Nausea	24 (36)	8 (13)
Erbrechen	11 (17)	3 (5)
Diarrhoe	19 (29)	4 (6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	39(59)	36 (58)
Fatigue	19 (29)	17 (27)
Asthenie	7 (11)	5 (8)
Fieber	11 (17)	11 (18)
peripheres Ödem	7 (11)	6 (10)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes²⁾	34 (52)	20 (32)
Pruritus	11 (17)	8 (13)
Generalisierter Pruritus	7 (11)	1 (2)
Alopezie	10 (15)	2 (3)
Makulopapulöses Exanthem	7 (11)	3 (5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29 (44)	32 (52)
Hautinfektion	2 (3)	7 (11)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Brentuximab Vedotin (N=66) <i>n (%)</i>	Methotrexat oder Bexaroten (N=62) <i>n (%)</i>
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-und Knochenerkrankungen	22 (33)	14 (23)
Arthralgie	8 (12)	4 (6)
Myalgie	8 (12)	2 (3)
Stoffwechsel-und Ernährungsstörungen	21 (32)	18 (29)
Verminderter Appetit	10 (15)	3 (5)
Hypertriglyceridämie	1 (2)	11 (18)
Untersuchungen	15 (23)	21 (34)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (20)	7 (11)
Dyspnoe	7 (11)	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (15)	12 (19)
Anämie	3 (5)	6 (10)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (6)	9 (15)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (5)	10 (16)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (5)	8 (13)
Endokrine Erkrankungen	0	7 (11)

¹⁾ Patienten, die mehr als ein UE berichteten, wurden nur einmal in jeder Kategorie gezählt.

²⁾ Die Abgrenzung zu Symptomen der Grunderkrankung ist unklar. UE in dieser Systemorganklasse könnten möglicherweise Symptome erfassen, die bereits in der Endpunktkategorie „Morbidity“ abgebildet wurden.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse des CTCAE Grades ≥ 3

UE des CTCAE-Grades 3 und höher sind in Tabelle 26 dargestellt. Unterschiede in der Häufigkeit von mindestens 10%-Punkten war für die Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ zuungunsten der Therapie mit Brentuximab Vedotin und für „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ zugunsten der Therapie mit Brentuximab Vedotin zu beobachten.

Für die Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ ist die Abgrenzung zu Symptomen der Grunderkrankung unklar. Möglicherweise sind hier Symptome erfasst, die bereits unter der Endpunktkategorie „Morbidity“ erfasst wurden.

Tabelle 26: UE¹⁾ CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz $n \geq 2$ in einem der Studienarme der Sicherheitspopulation der Studie C25001 (ALCANZA)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Brentuximab Vedotin (N=66) n (%)	Methotrexat oder Bexaroten (N=62) n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (15)	12 (19)
Hautinfektion	2 (3)	1 (2)
Zellulitis (Entzündung des Unterhautfettgewebes)	2 (3)	0
Sepsis	1 (2)	3 (5)
Parotitis	0	2 (3)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (11)	0
Periphere sensorische Neuropathie	3 (5)	0
Periphere motorische Neuropathie	2 (3)	0
Schwindel	2 (3)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (8)	1 (2)
Diarrhoe	2 (3)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (8)	4 (6)
Fatigue	3 (5)	1 (2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (6)	5 (8)
Neutropenie	3 (5)	2 (3)
Anämie	0	3 (5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (6)	10 (16)
Hyperglykämie	3 (5)	0
Hyperurikämie	0	2 (3)
Hypertriglyzeridämie	0	8 (13)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	4 (6)	2 (3)
Pruritus	1 (2)	2 (3)
Gefäßerkrankungen	3 (5)	1 (2)
Hypertonus	2 (3)	0
Affektionen der Leber und Gallenblase	2 (3)	0
Erkrankungen des Immunsystems	2 (3)	0
Überempfindlichkeit gegenüber Medikamenten	2 (3)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (3)	0
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (3)	1 (2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (3)	0

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Brentuximab Vedotin (N=66) <i>n (%)</i>	Methotrexat oder Bexaroten (N=62) <i>n (%)</i>
Untersuchungen	0	5 (8)
Alanin-Aminotransferase erhöht	0	2 (3)
Triglyzeride im Blut erhöht	0	2 (3)

¹⁾ Patienten, die mehr als ein UE berichteten, wurden nur einmal in jeder Kategorie gezählt.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sind in Tabelle 27 dargestellt. Es zeigten sich leichte numerische Unterschiede, jedoch betrogen diese maximal 3 Patienten zwischen den Studienarmen.

Für die Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ ist die Abgrenzung zu Symptomen der Grunderkrankung unklar. Möglicherweise sind hier Symptome erfasst, die bereits unter der Endpunktkategorie „Morbidity“ erfasst wurden.

Tabelle 27: SUE¹⁾ mit Inzidenz $n \geq 2$ in einem der Studienarme der Sicherheitspopulation der Studie C25001 (ALCANZA)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Brentuximab Vedotin (N=66) <i>n (%)</i>	Methotrexat oder Bexaroten (N=62) <i>n (%)</i>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (11)	8 (13)
Zellulitis (Entzündung des Unterhautfettgewebes)	2 (3)	0
Sepsis	1 (2)	3 (5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (8)	4 (6)
Pyrexie	2 (3)	4 (6)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (5)	1 (2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (3)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1 (2)	2 (3)
Gefäßerkrankungen	1 (2)	2 (3)

¹⁾ Patienten, die mehr als ein UE berichteten, wurden nur einmal in jeder Kategorie gezählt.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

Therapieabbrüche aufgrund von UE sind in Tabelle 28 dargestellt. Es wird deutlich, dass die Therapie von Brentuximab Vedotin zum Großteil aufgrund von UE der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ abgebrochen wurde. Hierzu zählen periphere sensorische und periphere Neuropathien, die teils als UE von besonderem Interesse seitens des pU untersucht wurden (siehe folgenden Abschnitt). In den anderen Systemorganklassen zeigten sich nur leichte numerische Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Für die Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ ist die Abgrenzung zu Symptomen der Grunderkrankung unklar. Möglicherweise sind hier Symptome erfasst, die bereits unter der Endpunktkategorie „Morbidität“ erfasst wurden.

Tabelle 28: UE¹⁾, die zum Abbruch der Studienmedikation führten mit Inzidenz $n \geq 2$ in einem der Studienarme der Sicherheitspopulation der Studie C25001 (ALCANZA)

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Brentuximab Vedotin (N=66) <i>n (%)</i>	Methotrexat oder Bexaroten (N=62) <i>n (%)</i>
Erkrankungen des Nervensystems	9 (14)	1 (2)
Periphere sensorische Neuropathie	5 (8)	0
Periphere Neuropathie	2 (3)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	3 (5)	1 (2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (3)	1 (2)

¹⁾ Patienten, die mehr als ein UE berichteten, wurden nur einmal in jeder Kategorie gezählt.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Periphere Neuropathien

Bei 44 Patienten (67 %), die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden, traten periphere Neuropathien auf. Ein Großteil davon entfiel auf den Preferred Term sensorische periphere Neuropathien mit insgesamt 30 Patienten. Im Gegensatz dazu wurden unter Behandlung von Methotrexat oder Bexaroten nur bei 4 Patienten (6 %) periphere Neuropathien beobachtet, mit je einem Ereignis in den Preferred Terms Muskelschwäche, Neuralgie, Parästhesie und periphere Neuropathie.

Rückbildungen und Verbesserungen der als UE aufgetretenen peripheren Neuropathien sind in Tabelle 29 dargestellt. Ein Teil der als UE aufgetretenen peripheren Neuropathien war reversibel oder verbesserte sich. Doch auch zur letzten Nachbeobachtung bestand bei der Hälfte der Patienten, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden, die periphere Neuropathie fort. Im Vergleichsarm traten deutlich weniger periphere Neuropathie-Ereignisse auf, die allerdings auch bei der letzten Nachbehandlung größtenteils fortbestanden.

Tabelle 29: Zusammenfassung der Rückbildung und Verbesserung der als UE klassifizierten peripheren Neuropathien in der Studie C25001 (ALCANZA)

Patienten ...	Brentuximab Vedotin (N=44) n (%)	Methotrexat oder Bexaroten (N=4) n (%)
Behandlungsende¹⁾		
mit kompletter Rückbildung ²⁾ oder Verbesserung ³⁾	23 (52)	1 (25)
Komplette Rückbildung	7 (16)	1 (25)
Verbesserung	16 (36)	0
ohne Rückbildung oder Verbesserung	21 (48)	3 (75)
mit fortbestehender ⁴⁾ peripherer Neuropathie zum Behandlungsende	35 (80)	3 (75)
Maximal Schweregrad 1	21 (48)	1 (25)
Maximal Schweregrad 2	11 (25)	2 (50)
Maximal Schweregrad 3	3 (7)	0
Letzte verfügbare Nachbeobachtung		
mit kompletter Rückbildung oder Verbesserung	36 (82)	1 (25)
Komplette Rückbildung	22 (50)	1 (25)
Verbesserung	14 (32)	0
ohne Rückbildung oder Verbesserung	8 (18)	3 (75)
mit fortbestehender ⁴⁾ peripherer Neuropathie zur letzten Nachbeobachtung	22 (50)	3 (75)
Maximal Schweregrad 1	17 (37)	1 (25)
Maximal Schweregrad 2	5 (11)	2 (50)
Maximal Schweregrad 3	0	0

¹⁾ Für Patienten ohne Datum für Behandlungsende, wurde das Datum definiert als: der Tag der letzten Dosis Studienmedikation + 30 Tage.

²⁾ Rückbildung ist definiert als Ereignisstatus „wiederhergestellt“ oder „mit Folgen wiederhergestellt“ zu Behandlungsende oder früher.

³⁾ Rückbildung impliziert eine Verbesserung. Für Ereignisse, die sich nicht zurückgebildet haben, wurde Verbesserung definiert als: Zustand der peripheren Neuropathie, bei dem sich der maximale Schweregrad um mindestens einen Grad verbessert hat und seitdem nicht wieder verschlimmert hat.

⁴⁾ Fortbestehende Neuropathie-Ereignisse waren definiert als: Ereignis, das sich nicht zurückgebildet hatte oder dessen Fortbestand unbekannt ist.

Abkürzungen: UE: unerwünschte/s Ereignis/se.

Neutropenie

Unter Behandlung mit Brentuximab Vedotin zeigten 6 Patienten (9 %) und unter Behandlung mit Methotrexat oder Bexaroten 4 Patienten (6 %) ein Neutropenie. Hinsichtlich der Schweregrade waren keine oder nur leichte numerische Unterschiede sichtbar.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

UE der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ wurden im Verumarm bei 10 Patienten (15 %) und bei 12 Patienten (19 %) im Vergleichsarm beobachtet. Der Unterschied zwischen den Studienarmen betrug maximal 2 Patienten in den Preferred Terms Zellulitis (Entzündung des Unterhautfettgewebes), Sepsis und Parotitis.

Infusions-assoziierte Reaktion

Infusions-assoziierte Reaktionen wurden nur für die Gruppe der mit Brentuximab Vedotin therapierten Patienten präsentiert, da die Vergleichsmedikationen oral verabreicht wurden.

Insgesamt traten bei 9 Patienten (14 %) infusions-assoziierte Reaktionen auf, wovon alle im Zusammenhang mit der Applikation von Brentuximab Vedotin standen. Ein Patient (2 %) brach aufgrund dieses UE die Therapie mit Brentuximab Vedotin ab, 2 Patienten (3 %) wiesen den Schweregrad 3 oder höher auf.

2.6.6 Subgruppenanalysen

Die im SAP geplanten Subgruppenanalysen für den primären, aber nicht patientenrelevanten Endpunkt ORR4 werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt.

3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Brentuximab Vedotin

Gemäß Zulassung ist Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorausgegangenen systemischen Behandlung. Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Die Erstzulassung durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) besteht seit dem 25. Oktober 2012, die Zulassung für das neue Anwendungsgebiet wurde am 15. Dezember 2017 erteilt.

Die Studienpopulation der in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogenen Zulassungsstudie C25001 (ALCANZA) entspricht der Zulassungspopulation gemäß Fachinformation [21]. Jedoch bildet die Studienpopulation nur einen Teil der Zulassungspopulationen ab. Das Krankheitsbild CTCL ist äußerst heterogen und umfasst mehrere Subentitäten unterschiedlicher Häufigkeiten und Prognosen. In die Studie C25001 (ALCANZA) wurden Patienten zweier Subentitäten, MF und pcALCL, eingeschlossen, welche eine mittlere bis hohe relative Häufigkeit unter den CTCL-Erkrankungen aufweisen. Allerdings zeigen beide Subentitäten ein indolentes klinisches Verhalten mit 5-Jahres-Überlebensraten von annähernd 90 % [27]. Subentitäten des CTCL mit aggressivem Verlauf und weitaus geringeren 5-Jahres-Überlebensraten, wie beispielsweise das Sézary-Syndrom, wurden per Ein- und Ausschlusskriterien nicht in der Zulassungsstudie C25001 (ALCANZA) berücksichtigt.

Das Anwendungsgebiet umfasst Patienten nach mindestens einer vorausgegangenen systemischen Therapie. Dieses Kriterium erfüllten nahezu alle Teilnehmer der Studie C25001 (ALCANZA). Ein Patient, der mit Brentuximab Vedotin behandelt wurde, wies keine vorherige systemische Therapie auf. Dieser Patient wurde vom pU als Protokollverletzer gekennzeichnet.

Darüber hinaus ist aus der Fachinformation nicht ersichtlich, ab welchem Schwellenwert der CD30-Expression von einer CD30+ Erkrankung ausgegangen wird. Der pU legte im ursprünglichen Studienprotokoll einen Schwellenwert von 75 % zur Definition von CD30-Positivität fest, was bedeutet, dass mindestens 75 % der Tumorzellen CD30 exprimieren mussten, damit der Tumor als CD30+ eingeschätzt wurde. Im ersten Amendement des Studienprotokolls stufte der pU diesen Grenzwert auf 10 % CD30-exprimierender Zellen zur Definition der CD30-Positivität herab. Klinische Leitlinien definieren keinen klaren Schwellenwert für CD30-Positivität, erwähnen jedoch Werte von ≥ 75 % CD30-exprimierender Zellen. Vor diesem Hintergrund ist die Einschätzung, ob die vorliegende Studienpopulation vollumfänglich als CD30+ zu bewerten ist, nicht möglich. Es bestehen jedoch Zweifel, dass nach klinischem Ermessen geringe CD30-Expressionslevel zu den CD30-positiven Erkrankungen zählen.

Anhand der Studienunterlagen ist nicht ersichtlich, wie viele Patienten der Studie C25001 (ALCANZA) aus Deutschland stammten. Jedoch erscheinen die Ergebnisse von Patienten aus den beteiligten Ländern auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die zwei einarmigen Studien 35-IST-001 und 35-IST-002, die im EPAR supportiv für ORR4 und mPFS erwähnt werden, wurden als nicht bewertungsrelevant erachtet. Zwar wurden in diesen Studien CTCL-Patienten anderer Subentitäten als MF und pcALCL untersucht. Jedoch war die

Fallzahl gering und es lagen keine vergleichenden Analysen vor. Ausschlaggebend für das Nicht-heranziehen für die Nutzenbewertung war jedoch, dass die CD30-Positivität gemäß Definition der pivotalen Studie nur von ca. der Hälfte der in beiden Studien untersuchten Patienten erfüllt wurde. Subgruppenanalysen der Patienten mit CD30-Expression von $\geq 10\%$ wurden nicht präsentiert. Hinzu kommen eine nicht fachinformationskonforme Therapie von mehr als 16 Zyklen von Brentuximab Vedotin, die in beiden Studien erlaubt war, und fehlende Informationen zur Vortherapie von einem Großteil der Studienpopulation der Studie 35-IST-001. Zusätzlich ist anzumerken, dass zwar in der Studie 35-IST-002 Juckreiz und gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht wurden, jedoch die vom pU eingereichten Unterlagen keine Ergebnisdarstellung zu diesen Endpunkten enthalten. In der Gesamtschau führten die Abweichung zwischen der Zulassungs- und der Studienpopulation sowie die teils lückenhafte Charakterisierung der Studienpopulation und der Ergebnisse zu der Entscheidung, die Studien in der Nutzenbewertung nicht heranzuziehen.

3.2 Design und Methodik der Studie

Die zulassungsbegründende Studie C25001 (ALCANZA) ist eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische Studie im Parallelgruppen-Design. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Subentität des CTCL (MF und pcALCL) und im Verhältnis 1:1 zu Brentuximab Vedotin oder einer Vergleichstherapie nach Maßgabe des Prüfarztes (Methotrexat oder Bexaroten). Die anvisierte Studiendauer beträgt 5 Jahre ab Therapiebeginn des ersten Patienten (13. August 2012). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 31. Mai 2016 befanden sich noch 3 Patienten unter Therapie mit Brentuximab Vedotin. Im Vergleichsarm hatten alle Patienten die Therapie beendet. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung lag der finale Studienbericht nicht vor. Es ist allerdings davon auszugehen, dass mittlerweile alle randomisierten Patienten die Therapie mit der Studienmedikation beendet haben.

In den Unterlagen des pU ist der gewählte Zeitpunkt des Datenschnitts nicht begründet. Laut SAP waren keine Interimsanalysen vorgesehen. Der vorgelegte Datenschnitt kann jedoch noch nicht die finale Analyse darstellen, da sich zu diesem Zeitpunkt noch 3 Patienten unter Behandlung mit Brentuximab Vedotin befanden. Es ist daher unklar, welche Gründe zum Datenschnitt am 31. Mai 2016 geführt haben.

Insgesamt wurden 131 Patienten in die Studie randomisiert, wovon 66 Patienten dem Verumarm (Brentuximab Vedotin) und 65 Patienten der Vergleichstherapie nach Maßgabe des Prüfarztes (Methotrexat oder Bexaroten) zugeordnet wurden. Nach Randomisierung stellte sich heraus, dass 3 Patienten das Einschlusskriterium der CD30-Expression von 10 % nicht erfüllten (2 Patienten im Verum- und 1 Patient im Vergleichsarm). Diese Patienten wurden bei den Analysen nicht berücksichtigt und von der ITT-Population ausgeschlossen. Dieses Vorgehen wird als kritisch erachtet, da formal die ITT-Population alle randomisierten Patienten umfasst.

Die Studie gliedert sich in Behandlungs- und Nachbehandlungsphase. Die maximale Anzahl Zyklen, die im Interventionsarm durchlaufen werden konnte, belief sich auf 16 Zyklen á 21 Tagen. Im Vergleichsarm konnte die Therapie über den gleichen Zeitraum erfolgen. Die Dosierung und Anzahl der Zyklen von Brentuximab Vedotin entsprach der deutschen Zulassung im Anwendungsgebiet [21]. Die Therapie von CTCL mit Methotrexat in oraler Form ist in Deutschland jedoch nicht zulassungskonform. Methotrexat ist als systemische Therapie bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom, zu denen CTCL-Patienten zählen, zugelassen.

Die Therapie der Vergleichsgruppe wählte der betreffende Studienarzt zwischen Bexaroten und Methotrexat. Aus den Unterlagen des pU geht nicht hervor, auf welcher Basis die Therapieentscheidung getroffen wurde. Ein Großteil der Patienten erhielt bereits in einer Vortherapie Bexaroten und/oder Methotrexat. Erfolgte eine Re-Therapie mit einem bereits applizierten Wirkstoff, so könnte dies neben einer geringeren Wirksamkeit als bei der Ersttherapie auch die Compliance der Patienten in einer offenen Studie senken und zu früheren Therapieabbrüchen als im Verumarm führen.

Die Patienten im Verum- und Vergleichsarm waren bzgl. Baselinecharakteristika prinzipiell vergleichbar. Die Therapiedauer in beiden Studienarmen unterschied sich erheblich und war deutlich länger unter Behandlung mit Brentuximab Vedotin als unter der Vergleichstherapie. Informationen zur nachfolgenden antineoplastischen Therapie legen nahe, dass ein Großteil der Patienten im Vergleichsarm im Anschluss Brentuximab Vedotin erhielt. Es ergibt sich daraus ein zeitabhängiger Störfaktor durch Cross-over, der zu einer Verzerrung der Studienergebnisse führen kann.

Die Studie C25001 (ALCANZA) ist eine offene Studie. Da weder Patienten noch Behandler verblindet waren, ergibt sich auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotential.

3.3 Wirksamkeit

Mortalität

Für das Gesamtüberleben ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Brentuximab Vedotin und der Vergleichstherapie mit Methotrexat oder Bexaroten. Das mediane Überleben wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Das Gesamtüberleben wurde als Sicherheitsendpunkt erhoben und post hoc ausgewertet. Die Operationalisierung ist nicht eindeutig nachvollziehbar beschrieben. Es fehlen u. a. Angaben dazu, wann und wie der Überlebensstatus während und insbesondere nach der Therapie mit der Studienmedikation erhoben wurde sowie die Darlegung der Zensierungsregeln für die statistische Analyse. Die fehlenden Informationen zur Operationalisierung und die Unklarheit, ob die Nachbeobachtung zum Gesamtüberleben in beiden Studienarmen gleich erfolgte, erlaubt keine abschließende Bewertung der Validität des Endpunkts.

Daneben ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein zeitabhängiger Störfaktor durch die nachfolgende antineoplastische Therapie. Der Anteil Patienten, die im Vergleichsarm nach Beendigung der Therapie mit Methotrexat oder Bexaroten zur Therapie mit Brentuximab Vedotin übergingen, betrug 29 von 47 Patienten mit nachfolgender antineoplastischer Therapie (62 %) bzw. 45 % aller Patienten des Vergleichsarms. Da die mittlere Therapiedauer im Vergleichsarm deutlich geringer war als im Verumarm, ist bereits relativ früh mit einer Verzerrung durch Cross-over zu rechnen. Diese Verzerrung fiel zuungunsten der Therapie mit Brentuximab Vedotin aus und könnte zu einer Unterschätzung des tatsächlichen Effekts führen.

Skindex-29, Domäne „Symptome“

In der Reduktion der Hautsymptome, gemessen mittels Skindex-29-Symptomdomäne, zeigte sich ein Vorteil zugunsten der Behandlung mit Brentuximab Vedotin im Vergleich zur Vergleichsmedikation. Dieser Vorteil zeigte sich als statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied der maximalen Reduktion der kutanen Erkrankungslast während der Therapiephase.

Durch das offene Studiendesign ist bei der Erhebung durch PRO-Instrumente von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Patienten unter der neuen Studienmedikation schätzen die Verbesserung der Hautsymptomatik möglicherweise deutlich besser ein, als jene Patienten, die mit dem Vergleichsmedikament behandelt werden. Es ist daher unklar, ob der beobachtete statistisch signifikante Unterschied einen wahren Unterschied abbildet oder dem offenen Studiendesign geschuldet ist.

Zur Einschätzung der klinischen Relevanz der Veränderung während der Therapiephase wurde Hedges' g herangezogen, da für den Skindex-29 keine validen MID (Minimal Important Difference) vorliegen. Der pU leitete im Rahmen der vorliegenden Studie C25001 (ALCANZA) über drei verteilungsbasierte Verfahren MID ab. Dieses Vorgehen wird ausdrücklich begrüßt, jedoch werden die in der Studienpopulation abgeleiteten MID als nicht ausreichend valide eingeschätzt. Es fehlt ein zusätzlicher ankerbasierter Vergleich, um die Größenordnung der mittels verteilungsbasierter Verfahren bestimmter MID einordnen zu können. Wird die MID alleinig verteilungsbasiert in der zu untersuchenden Population hergeleitet, wird per se ein Teil der Studienpopulation als Responder gelten. Dies wäre nicht der Fall, wenn die MID in einer anderen externen Stichprobe hergeleitet wäre. Somit ist zudem auch die externe Validität von Responderanalysen mittels innerhalb der Studienpopulation abgeleiteten Schwellenwerten nicht gegeben. In der Gesamtschau stellen die in der Studie C25001 (ALCANZA) hergeleiteten MID den Beginn von Untersuchungen zur MID des Skindex-29 dar. Zum jetzigen Stand kann jedoch noch nicht von einer etablierten validen klinischen Relevanzschwelle für den Skindex-29 ausgegangen werden, sodass die vom pU eingereichten Ergebnisse der Responderanalysen zur Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin nicht herangezogen wurden.

Die Erhebung der Hautsymptomatik erfolgte zwar zu a priori festgelegten Messzeitpunkten, jedoch ist zu beachten, dass in die maximale Verbesserung lediglich Erhebungen bis einschließlich Therapieende einfließen. Die Therapiedauer zwischen den Studienarmen unterschied sich stark, weshalb die Hautsymptomatik unter der Therapie mit Brentuximab Vedotin im Mittel häufiger erhoben wurde als unter Vergleichsmedikation. Die Patienten im Verumarm hatten deshalb auch häufiger die Möglichkeit eine Verbesserung und somit evtl. auch eine größere Verbesserung im Vergleich zu Baseline zu berichten als im Vergleichsarm. Dies könnte zu einer Verzerrung zugunsten der Therapie mit Brentuximab Vedotin führen. Sensitivitätsanalysen zur Darlegung der Robustheit der Ergebnisse wären wünschenswert gewesen. Darüber hinaus ist nicht nachvollziehbar, warum lediglich die Verbesserung der Hautsymptomatik, aber nicht die Verschlechterung untersucht wurde. Die Verschlechterung der kutanen Erkrankungslast wird ebenfalls als patientenrelevant erachtet und sollte ebenso untersucht werden.

Aus den Unterlagen des pU sind keine Lage- und Streuungsmaße für die Symptomdomäne des Skindex-29 zu entnehmen. Ein Verlauf der Hautsymptomatik über die Therapiezeit, vorausgesetzt die Rücklaufquoten sind adäquat, kann somit nicht bewertet werden. Der pU präsentiert zwar geschätzte Angaben zu mittleren Veränderungen zwischen Baseline und den jeweiligen Erhebungszeitpunkten auf Basis von ANCOVA- und MMRM-Modellen. Jedoch fehlt hier der Vergleich zu den nicht-adjustierten Werten. Die Auswahl der Adjustierungsfaktoren ist nicht nachvollziehbar begründet und es ist fraglich, ob in einer randomisierten Studie für Baselinecharakteristika adjustiert werden sollte. Darüber hinaus zeigen Erhebungen nach Behandlungszyklus 2 unzureichende Rücklaufquoten von weniger als 70 % und mit teils gravierenden Unterschieden zwischen den Studienarmen. Valide Rückschlüsse auf die Veränderung der kutanen Erkrankungslast zu Baseline sind über Zyklus 2 hinaus nicht möglich.

EQ-5D-VAS

Für den allgemeinen Gesundheitszustand, gemessen mittels EQ-5D-VAS, zeigte sich kein Unterschied zwischen der Behandlung mit Brentuximab Vedotin und der Vergleichsmedikation. Mittlere Veränderungen innerhalb der Studienarme zwischen Baseline und Zyklus 2 sowie Behandlungsende waren gering. Mittelwertdifferenzen der Veränderungen zwischen Baseline und Behandlungsende zwischen den Studienarmen waren nicht statistisch signifikant.

Wie bereits oben ausgeführt, unterliegen Angaben erhoben mit einem PRO-Instrument in einer offenen Studie einem hohen Verzerrungspotential. Dies trifft auch für die VAS des EQ-5D zu. Die Rücklaufquoten des EQ-5D bezogen auf die ITT-Population der Studie C25001 (ALCANZA) waren nur zu Baseline, Zyklus 2 und zum Ende der Behandlung akzeptabel.

Hospitalisierungen

Die Anzahl der Patienten, die im Verlauf der Studie hospitalisiert wurden, war numerisch höher im Studienarm unter Therapie mit Vergleichsmedikation als unter Brentuximab Vedotin. Die mediane Anzahl der Krankenhausaufenthalte bei Patienten, die mindestens einmal hospitalisiert waren, unterschied sich nicht. Jedoch war die Hospitalisierungsdauer etwas kürzer bei der Therapie mit Brentuximab Vedotin als unter Vergleichstherapie.

Hospitalisierungen werden als patientenrelevant erachtet. Jedoch ist die Validität dieses Endpunkts nicht abschließend einschätzbar, da Hospitalisierungen stark vom jeweiligen Versorgungskontext abhängen. In der Studie C25001 (ALCANZA) waren Studienzentren in den USA, Europa, Australien und Brasilien beteiligt. Es ist nicht abschließend beurteilbar, wie der jeweilige Versorgungskontext die Anzahl und Dauer der Hospitalisierungen beeinflusst haben könnte. Zudem könnte auch das offene Studiendesign zu einer Verzerrung beigetragen haben, indem beispielsweise Patienten unter Vergleichstherapie häufiger Krankenhäuser aufsuchten.

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Bei hohem Verzerrungspotential zeigte sich kein Unterschied im Gesamtüberleben, im allgemeinen Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D-VAS und bei Hospitalisierungen. Unterschiede in der maximalen Verbesserung der kutanen Erkrankungslast waren statistisch signifikant und klinisch relevant. Jedoch ist hier aufgrund des offenen Studiendesigns und der Operationalisierung bzw. Erhebungsmethodik von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

3.4 Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem generischem PRO-Instrument FACT-G und dem krankheitsspezifischen PRO-Instrument Skindex-29 erhoben. Die Rücklaufquoten beider Instrumente bezogen auf die ITT-Population waren zu Baseline, zu Beginn von Zyklus 2 und zum Behandlungsende akzeptabel. Erhebungszeitpunkte nach Zyklus 2 bzw. nach Behandlungsende wiesen deutlich geringere Rücklaufquoten auf und die Ergebnisse zu diesen Erhebungszeitpunkten werden als nicht ausreichend valide erachtet. Dennoch ist positiv herauszustellen, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu Behandlungsende erhoben wurde und in die Bewertung einfließen konnte. Darüber hinaus unternimmt der pU Anstrengungen die Lebensqualität auch über Behandlungsende hinaus zu erheben, was ebenso ausdrücklich begrüßt wird.

Kritisch ist anzumerken, dass die vorliegende Studie auf einem offenen Design basiert und somit Erhebungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität grundsätzlich einem hohen Verzerrungs-

potential unterliegen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachteten Ergebnisse in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch unterschiedliche Einschätzung der Lebensqualität in Abhängigkeit der zugewiesenen Studienmedikation resultieren.

FACT-G

Die mittleren Veränderungen zwischen Baseline und Behandlungsende im Score des FACT-G waren innerhalb der Studienarme gering. Responderanalysen zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten weder für den Gesamtscore noch für die Subskalen statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Behandlung mit Brentuximab Vedotin und der Vergleichsmedikation Methotrexat oder Bexaroten.

Der pU belegt die Wahl der Responsekriterien mit entsprechenden Untersuchungen. Jedoch werden in den Untersuchungen jeweils Spannen für die klinischen Relevanzschwellen angegeben und es ist nicht nachvollziehbar dargelegt, warum für die Responderanalysen stets die unteren Grenzen der MID-Spannen herangezogen wurden. Existieren Spannen für MID, so eignet sich die obere Grenze eher für die Abbildung individueller Veränderungen, also Responderanalysen [28]. Es wäre daher wünschenswert gewesen, Sensitivitätsanalysen zu unterschiedlichen MID-Werten vorzulegen. Darüber hinaus begründet der pU nicht, warum Responderanalysen lediglich für Verbesserungen, aber nicht für Verschlechterungen durchgeführt werden.

Skindex-29

Die mittlere gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels Skindex-29 verbesserte sich leicht in beiden Studienarmen zwischen Baseline und Behandlungsende. Mittelwertdifferenzen zwischen den Studienarmen zu Behandlungsende waren nicht statistisch signifikant, weder im Gesamtscore noch in den Domänen „Funktion“ und „Emotion“.

Der pU leitete post hoc MID innerhalb der Studienpopulation ab und führte basierend auf den MID Responderanalysen durch. Die Ableitung der MID ist lediglich für die Domäne „Symptome“ im Supplement des SAP beschrieben [11]. Untersuchungen zur MID der Domänen „Emotion“ und „Funktion“ wurde nicht a priori geplant bzw. in den Studienunterlagen beschrieben. Darüber hinaus findet sich keine explizite Darstellung der Ergebnisse zur Ableitung der MID. Es ist somit nicht ersichtlich, wie viele Patienten zur Ableitung herangezogen wurden und wie sich die abgeleiteten MID innerhalb der drei verteilungsbasierten Verfahren untereinander vergleichen. Davon unbenommen bestehen auch hier die bereits oben ausgeführten Kritikpunkte bzgl. des fehlenden Vergleichs zu einem Ankerinstrument und die Darstellung der externen Validität der MID (siehe Skindex-29, Domäne „Symptome“). Aus diesen Gründen wurde auf die Darstellung der Responderanalysen in der Nutzenbewertung verzichtet.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Bei hohem Verzerrungspotential zeigen sich keine Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – gemessen mittels FACT-G und Skindex-29 – zwischen der Behandlung mit Brentuximab Vedotin und der Vergleichsmedikation Methotrexat oder Bexaroten.

3.5 Sicherheit

Die Sicherheitspopulation umfasst 128 Patienten, wovon 66 dem Studienarm Brentuximab Vedotin und 62 dem Studienarm Methotrexat oder Bexaroten zugeordnet waren. Die Behandlungszeiten unterschieden sich stark zwischen den beiden Studienarmen und waren unter der Therapie mit Brentuximab Vedotin deutlich länger. Aus diesem Grund muss bei der Beurteilung der Sicherheitsendpunkte die Therapiedauer berücksichtigt werden. Zur Quantifizierung des relativen Effekts sind Hazard Ratios methodisch adäquate Effektschätzer. Inzidenzdichten berücksichtigen zwar auch die Zeit unter Risiko, setzen allerdings eine gleichbleibende Ereignisrate über den Beobachtungszeitraum voraus und können näherungsweise nur bei seltenen Ereignissen herangezogen werden. Treten UE vermehrt zu Beginn der Therapie auf, so ist die Berechnung der Inzidenzdichte bei stark abweichenden mittleren Therapiedauern zwischen den Studienarmen methodisch nicht adäquat. Aus diesem Grund sind Hazard Ratios aus Überlebenszeitanalysen zur Einschätzung der Sicherheitsendpunkte zu begrüßen.

Der pU legt keine geeigneten Effektschätzer zu Beurteilung der Sicherheitsendpunkte vor. Aus diesem Grund können UE lediglich deskriptiv dargestellt werden.

Das Verzerrungspotential der Sicherheitsendpunkte wird als hoch eingeschätzt. Es ist unklar, inwieweit die selektive Erfassung abnormaler Laborparameter als UE zu einer Verzerrung beigetragen hat. Die unsystematische Klassifikation von Abweichungen von Laborparametern als UE ist insbesondere vor dem Hintergrund des offenen Studiendesigns kritisch anzusehen. Verzerrungen in UE, die keine Laborparameter darstellen, könnten ebenfalls durch das offene Design begründet sein. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass UE in Abhängigkeit der zugewiesenen Studienmedikation von Patienten unterschiedlich berichtet wurden.

In den zusammenfassenden Kategorien zeigte sich ein numerischer Unterschied zuungunsten von Brentuximab Vedotin gegenüber der Vergleichsmedikation in den UE, die zum Abbruch der Therapie führten.

Bei den UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ sind vor allem numerische Unterschiede zuungunsten der Therapie mit Brentuximab Vedotin gegenüber der Vergleichsmedikation in den Systemorganklassen „Erkrankungen des Nervensystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ sowie „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ zu nennen. Numerische Unterschiede zuungunsten der Therapie mit Brentuximab Vedotin wurden in der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ zudem für UE des CTCAE-Grades ≥ 3 und UE, die zum Abbruch der Therapie führten, berichtet. Dazu gehören insbesondere periphere sensorische und periphere motorische Neuropathien, die gehäuft unter der Behandlung von Brentuximab Vedotin berichtet wurden. Der pU klassifizierte periphere Neuropathien als UE von besonderem Interesse und legt weiterführende Informationen zur Rückbildung und Verbesserung der aufgetretenen peripheren Neuropathien vor. Insgesamt berichteten 44 Patienten unter Brentuximab Vedotin und lediglich 4 Patienten unter Vergleichstherapie das Auftreten einer peripheren Neuropathie. Bei ungefähr der Hälfte der Patienten im Verumarm waren die peripheren Neuropathien reversibel. Bei der anderen Hälfte zeigte sich zwar teils eine Verbesserung, aber bei einem Teil der Patienten blieben die peripheren Neuropathien unverändert bestehen.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Bei hohem Verzerrungspotential und aufgrund der rein deskriptiven Darstellung bei gravierend unterschiedlichen Therapiedauern zwischen den Studienarmen ist eine abschließende Bewertung der Sicherheit nicht möglich. Der deutliche Unterschied im Auftreten peripherer Neuropathien

zuungunsten der Therapie mit Brentuximab Vedotin ist besonders hervorzuheben, da diese UE teils über das Studienende hinaus bestehen blieben.

4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Einleitung und Überwachung der Therapie sollte von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt vorgenommen werden.

5 Zusammenfassung der Bewertung

Brentuximab Vedotin ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit CD30+ kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL) nach mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung [21]. Die Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin basiert auf der zulassungsbegründenden Studie C25001 (ALCANZA), einer offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten, multizentrischen Studie im Parallelgruppen-Design. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Subentität des CTCL (MF und pcALCL) und im Verhältnis 1:1 zu Brentuximab Vedotin oder einer Vergleichstherapie nach Maßgabe des Prüfarztes (Methotrexat oder Bexaroten).

Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Brentuximab Vedotin ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 30: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie C25001 (ALCANZA)

Endpunkt	Brentuximab Vedotin vs. Methotrexat oder Bexaroten	Effekt
Mortalität		
Gesamtüberleben ¹⁾ , n (%) Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert	15 (23) vs. 14 (22) 0,89 [0,43;1,84]; p=0,74	↔
Morbidität		
Skindex-29 ²⁾ Domäne „Symptome“ Maximale Reduktion, MW (SD) Mittelwertdifferenz [95%-KI]	-27,96 (26,88) vs. -8,62 (17,01) -19,34 [-27,61;-10,07]	↑
Hospitalisierung Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung, n (%) Risk Ratio [95%-KI]; p-Wert	19 (30) vs. 28 (44) 0,68 [0,42;1,08]; p=0,14	↔
EQ-5D-VAS ³⁾ , n (%) Veränderung zw. BL und Behandlungsende, MW (SD) Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert	0,8 (25,72) vs. -2,0 (26,25) 2,8 [-8,79;14,39]; p=0,63	↔
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-G-Gesamtscore (MID=4) Responder ⁴⁾ , n (%) Risk Ratio [95%-KI]; p-Wert	36 (56) vs. 32 (50) 1,13 [0,81;1,56]; p=0,48	↔
Skindex-29 Domäne „Emotion“ ⁵⁾ , MW (SD) Behandlungsende Domäne „Funktion“ ⁵⁾ , MW (SD) Behandlungsende Gesamtscore ⁵⁾ , MW (SD) Behandlungsende	32,62 (23,33) vs. 38,92 (28,10) 29,68 (25,47) vs. 33,16 (29,96) 33,83 (23,38) vs. 40,80 (26,14)	↔
Sicherheit		
UE des CTCAE-Grades ≥ 3, n (%)	27 (41) vs. 29 (47)	n.b. ⁶⁾
SUE, n (%)	19 (29) vs. 18 (29)	n.b. ⁶⁾
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, n (%)	16 (24) vs. 5 (8)	n.b. ⁶⁾
Periphere Neuropathie, n (%)	44 (67) vs. 4 (6)	n.b. ⁶⁾

- ¹⁾ Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde als Sicherheitsendpunkt erhoben und post hoc analysiert. Das Verzerrungspotential wird als hoch eingeschätzt.
- ²⁾ Das Verzerrungspotential der Ergebnisse des Skindex-29 wird als hoch eingeschätzt; höhere Scores spiegeln stärkere Hautsymptome wider.
- ³⁾ Ein höherer Scorewert spiegelt einen besseren Gesundheitszustand wider.
- ⁴⁾ Responder waren jene Patienten, die zwischen Baseline und Behandlungsende eine Verbesserung um mindestens 4 Punkte des Gesamtscores zeigten.
- ⁵⁾ Höhere Scorewerte spiegeln eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität wider.
- ⁶⁾ Die Behandlungszeiten unterscheiden sich stark zwischen den Studienarmen und der pU legte keine methodisch adäquaten Effektschätzer vor, die die Behandlungszeit berücksichtigen. Der Endpunkt Sicherheit ist somit nicht abschließend bewertbar.

Abkürzungen: BL: Baseline; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-VAS: visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogen; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n.b. nicht bewertbar; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

Referenzen

1. **Abeni D, Picardi A, Pasquini P, Melchi CF, Chren MM.** Further evidence of the validity and reliability of the Skindex-29: an Italian study on 2,242 dermatological outpatients. *Dermatology* 2002;204:43-49.
2. **Augustin M, Wenninger K, Amon U, Schroth MJ, Kuster W, Chren M, et al.** German adaptation of the Skindex-29 questionnaire on quality of life in dermatology: validation and clinical results. *Dermatology* 2004;209(1):14-20.
3. **Cella D, Eton DT, Lai JS, Peterman AH, Merkel DE.** Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:547-561.
4. **Cella D, Hahn EA, Dineen K.** Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: differences between improvement and worsening. *Qual Life Res* 2002;11(3):207-221.
5. **Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al.** The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993;11(3):570-579.
6. **Chren MM, Lasek RJ, Flocke SA, Zyzanski SJ.** Improved discriminative and evaluative capability of a refined version of Skindex, a quality-of-life instrument for patients with skin diseases. *Arch Dermatol* 1997;133(11):1433-1440.
7. **Demierre MF, Tien A, Miller D.** Health-related quality-of-life assessment in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2005;141(3):325-330.
8. **Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG).** S2k - Leitlinie - Kutane Lymphome (ICD10 C82 - C86): Update 2016 [online]. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2017. [Zugriff: 26.03.2018]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-027I_S2k_Kutane_Lymphome_2017-10.pdf.
9. **Eisai.** Fachinformation Targretin 75 mg Weichkapseln [online]. 05.2018. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. **European Medicines Agency (EMA).** Adcetris: European public assessment report EMEA/H/C/002455/II/0048; Variation [online]. 09.11.2017. London (GBR): EMA. [Zugriff: 23.02.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002455/WC500242962.pdf.
11. **Herold G.** Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln: Herold; 2015.
12. **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):4024-4035.

13. **Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al.** Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sezary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:2598-2607.
14. **Pfizer.** Fachinformation Methotrexat „Lederle“ Tabletten [online]. 06.2016. [Zugriff: 01.02.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. **Prince HM.** CD30 As a Target for the Treatment of Cutaneous T-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2015;33(32):3691-3696.
16. **Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al.** Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet* 2017;390:555-566.
17. **Robert Koch-Institut (RKI).** Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [online]. Berlin (GER): RKI; 2016. [Zugriff: 19.03.2018]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile.
18. **Sokolowska-Wojdylo M, Olek-Hrab K, Ruckemann-Dziurdzinska K.** Primary cutaneous lymphomas: diagnosis and treatment. *Postepy Dermatol Alergol* 2015;32(5):368-383.
19. **Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al.** The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375-2390.
20. **Takeda.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Brentuximab Vedotin (ADCETRIS) [unveröffentlicht]. 10.01.2018.
21. **Takeda.** Fachinformation ADCETRIS 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 11.01.2018. [Zugriff: 26.03.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. **Takeda.** A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Brentuximab Vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma (ALCANZA): Brentuximab vedotin (C25001); Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 07.02.2017.
23. **Takeda.** A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Brentuximab Vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma (ALCANZA): Brentuximab vedotin (C25001); Skindex-29 Symptom Domain Minimal Important Difference Analysis Plan [unveröffentlicht]. 15.06.2016.
24. **Takeda.** A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Brentuximab Vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma (ALCANZA): Brentuximab vedotin (C25001); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 20.07.2016.

25. **Webster K, Odom L, Peterman A, Lent L, Cella D.** The functional assessment of chronic illness therapy (FACIT) Measurement system: validation of version 4 of the core questionnaire. *Quality of Life Research* 1999;8:604.
26. **Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, Rook AH, Lerner A, Duvic M, et al.** Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28:4485-4491.
27. **Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al.** WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105(10):3768-3785.
28. **Yost KJ, Eton DT.** Combining distribution- and anchor-based approaches to determine minimally important differences: the FACIT experience. *Eval Health Prof* 2005;28(2):172-191.