

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®)

Takeda GmbH

Modul 4 E

*Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem
CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in
Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und
Dacarbazin (AVD)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	29
4.2.1 Fragestellung.....	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	30
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	32
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	32
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	32
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	33
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	38
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	54
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	56
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	56
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	57
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	59
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	59
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	60
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	63
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	65
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	76
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	78
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	78
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	80
4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT.....	80
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT.....	90
4.3.1.3.1.2.1 Therapieversagen – RCT.....	90
4.3.1.3.1.2.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT.....	100

4.3.1.3.1.2.3	Vollständige Remission (CR) – RCT	109
4.3.1.3.1.2.4	Ereignisfreies Überleben (EFS) – RCT	113
4.3.1.3.1.2.5	Krankheitsfreies Überleben – RCT	119
4.3.1.3.1.2.6	Objektive Ansprechrates (ORR) – RCT.....	126
4.3.1.3.1.2.7	Dauer des Ansprechens (DOR) – RCT.....	131
4.3.1.3.1.2.8	Dauer der vollständigen Remission (DOCR) – RCT	137
4.3.1.3.1.2.9	Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT)/ Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie (TTSNT) – RCT.....	143
4.3.1.3.1.2.10	Symptome – RCT	152
4.3.1.3.1.2.11	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT	183
4.3.1.3.1.3	Lebensqualität – RCT	189
4.3.1.3.1.3.1	EORTC QLQ-C30 Lebensqualität/Funktionsskalen– RCT .	189
4.3.1.3.1.4	Sicherheit – RCT	211
4.3.1.3.1.4.1	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	211
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	239
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	239
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	253
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	253
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	253
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	253
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	254
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	254
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	256
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	257
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	257
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	257
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	258
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	258
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	259
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	260
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	260
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	260
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	260
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	260
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	261
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	261
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	262
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	262
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	262
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	274
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	275

4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	275
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	275
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	275
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	275
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	277
4.7	Referenzliste.....	277
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		282
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		288
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		291
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		293
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		314
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		332

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien in der Übersicht	17
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin bei erwachsenen Patienten mit bislang unhandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD) im Vergleich zu ABVD.....	27
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien in der Übersicht	31
Tabelle 4-4: Patientenrelevante Endpunkte, die für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet E herangezogen werden....	40
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen, demographische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen, krankheitsspezifische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-15: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS).....	80
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-17: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus der Studie ECHELON-1.....	82
Tabelle 4-18: Analyse von Gesamtüberleben aus der Studie ECHELON-1 (zulassungskonforme Sicherheits-Population).....	83
Tabelle 4-19: Beobachtungsdauer, OS-Ereignisse und zensierte Patienten.....	84
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Gesamtüberleben älterer Patienten $\geq 60/\geq 65$ Jahre aus der Studie ECHELON-1.....	86

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Therapieversagen (modifiziertes progressionsfreies Überleben [mPFS])	90
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieversagen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Therapieversagen gemäß IRF aus der Studie ECHELON-1	93
Tabelle 4-24: Beobachtungsdauer, Therapieversagens-Ereignisse gemäß IRF und zensierte Patienten.....	94
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Therapieversagen bei älteren Patienten $\geq 60/\geq 65$ Jahre aus der Studie ECHELON-1.....	96
Tabelle 4-26: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben (PFS).....	100
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-28: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß IRF aus der Studie ECHELON-1.....	102
Tabelle 4-29: Beobachtungsdauer, PFS-Ereignisse und zensierte Patienten	103
Tabelle 4-30: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß Prüfarztbeurteilung aus der Studie ECHELON-1	105
Tabelle 4-31: Beobachtungsdauer, PFS-Ereignisse und zensierte Patienten für PFS gemäß Prüfarztbeurteilung.....	106
Tabelle 4-32: Operationalisierung von vollständige Remission (CR)	109
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für vollständige Remission (CR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-34: Ergebnisse für vollständige Remission (CR) aus der Studie ECHELON-1	111
Tabelle 4-35: Operationalisierung von ereignisfreies Überleben (EFS).....	113
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ereignisfreies Überleben (EFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-37: Ergebnisse für ereignisfreies Überleben (EFS) aus der Studie ECHELON-1.	115
Tabelle 4-38: Beobachtungsdauer, EFS-Ereignisse und zensierte Patienten.....	116
Tabelle 4-39: Operationalisierung des krankheitsfreien Überlebens (DFS)	119
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für krankheitsfreies Überleben (DFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-41: Ergebnisse für krankheitsfreies Überleben (DFS) aus der Studie ECHELON-1 (Hazard Ratio).....	121
Tabelle 4-42: Ergebnisse für krankheitsfreies Überleben (DFS) aus der Studie ECHELON-1 (dichotome Analyse)	121
Tabelle 4-43: Ergebnisse für krankheitsfreies Überleben (DFS) aus der Studie ECHELON-1 (dichotome Analyse unter Berücksichtigung aller Patienten [ITT]).....	122
Tabelle 4-44: Beobachtungsdauer, DFS-Ereignisse und zensierte Patienten	123
Tabelle 4-45: Operationalisierung von objektive Ansprechrate (ORR).....	126

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für objektive Ansprechrate (ORR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-47: Ergebnisse für objektive Ansprechrate (ORR) aus der Studie ECHELON-1 .	128
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Deauville-Score (PET-Befund) nach Beendigung der Erstlinienbehandlung aus der Studie ECHELON-1	129
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Dauer des Ansprechens (DOR).....	131
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Dauer des Ansprechens (DOR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens (DOR) aus der Studie ECHELON-1.	133
Tabelle 4-52: Beobachtungsdauer, DOR-Ereignisse und zensierte Patienten	134
Tabelle 4-53: Operationalisierung von Dauer der vollständigen Remission (DOCR).....	137
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Dauer der vollständigen Remission (DOCR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Dauer der vollständigen Remission (DOCR) aus der Studie ECHELON-1	139
Tabelle 4-56: Beobachtungsdauer, DOCR-Ereignisse und zensierte Patienten.....	140
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT)/ Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie.....	143
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie/ Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT)/ Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie (TTSNT) aus der Studie ECHELON-1	145
Tabelle 4-60: Operationalisierung von Symptome	152
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptome in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	153
Tabelle 4-62: Rücklaufquoten des Lebensqualitätsfragebogens EORTC QLQ-C30 ^{1,2}	154
Tabelle 4-63: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30-Symptomskala Appetitverlust aus der Studie ECHELON-1	155
Tabelle 4-64: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30-Symptomskala Obstipation aus der Studie ECHELON-1.....	158
Tabelle 4-65: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30-Symptomskala Diarrhö aus der Studie ECHELON-1	161
Tabelle 4-66: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30-Symptomskala Dyspnoe aus der Studie ECHELON-1	164
Tabelle 4-67: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30-Symptomskala Fatigue aus der Studie ECHELON-1	167
Tabelle 4-68: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30-Symptomskala finanzielle Schwierigkeiten aus der Studie ECHELON-1	170

Tabelle 4-69: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30-Symptomskala Schlaflosigkeit aus der Studie ECHELON-1.....	173
Tabelle 4-70: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30-Symptomskala Übelkeit und Erbrechen aus der Studie ECHELON-1	176
Tabelle 4-71: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30-Symptomskala Schmerz aus der Studie ECHELON-1	179
Tabelle 4-72: Operationalisierung von Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	183
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184
Tabelle 4-74: Rücklaufquoten des Lebensqualitätsfragebogens EQ-5D VAS	185
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus der Studie ECHELON-1	186
Tabelle 4-76: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30	189
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	190
Tabelle 4-78: Rücklaufquoten des Lebensqualitätsfragebogens EORTC QLQ-C30 ^{1,2}	191
Tabelle 4-79: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30-Skala allgemeiner Gesundheitsstatus/Lebensqualität aus der Studie ECHELON-1.....	192
Tabelle 4-80: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30-Funktionsskala kognitive Funktion aus der Studie ECHELON-1.....	195
Tabelle 4-81: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30-Funktionsskala emotionale Funktion aus der Studie ECHELON-1.....	198
Tabelle 4-82: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30-Funktionsskala körperliche Funktion aus der Studie ECHELON-1.....	201
Tabelle 4-83: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30-Funktionsskala Rollenfunktion aus der Studie ECHELON-1.....	204
Tabelle 4-84: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30-Funktionsskala soziale Funktion aus der Studie ECHELON-1.....	207
Tabelle 4-85: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse.....	211
Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	212
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis (UE) aus der Studie ECHELON-1.....	214
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis (UE) aus der Studie ECHELON-1 (nur Patienten mit G-CSF-Therapie).....	216
Tabelle 4-89: Ergebnisse für Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis (UE) aus der Studie ECHELON-1 nach SOC sowie HLT und PT von besonderem Interesse; Vergleich zwischen Patienten mit und ohne primäre G-CSF-Prophylaxe (A+AVD-Gruppe).....	218
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis (UE) aus der Studie ECHELON-1 nach SOC sowie HLT und PT von besonderem Interesse (mindestens 4 % der Patienten in einer Gruppe).....	221

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE) aus der Studie ECHELON-1 nach SOC bei mindestens 2 % der Patienten einer Gruppe sowie HLT und PT von besonderem Interesse.....	224
Tabelle 4-92: Ergebnisse für interstitielle Lungenerkrankungen (SMQ) aus der Studie ECHELON-1	226
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Patienten mit Neutropenie ^b und Patienten mit febriler Neutropenie aus der Studie ECHELON-1	227
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Patienten mit peripherer Neuropathie (SMQ) (gesamt und nach NCI CTCAE-Schweregrad) aus der Studie ECHELON-1	229
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Rückbildung und Verbesserung von peripherer Neuropathie (SMQ) bei Patienten mit peripherer Neuropathie (SMQ) aus der Studie ECHELON-1.....	231
Tabelle 4-96: Ergebnisse für Patienten ≥ 60 Jahre mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis (UE) aus der Studie ECHELON-1	235
Tabelle 4-97: Ergebnisse für Patienten ≥ 65 Jahre mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis (UE) aus der Studie ECHELON-1	236
Tabelle 4-98: Übersicht über die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der randomisierten, kontrollierten ECHELON-1-Studie (zulassungskonforme Population).....	242
Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	254
Tabelle 4-100: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	254
Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	255
Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	255
Tabelle 4-103: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	256
Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	258
Tabelle 4-105: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	258
Tabelle 4-106: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	259
Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	261
Tabelle 4-108: Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin plus AVD versus ABVD auf Endpunktebene.....	265
Tabelle 4-109: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	275
Tabelle 4-110 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ECHELON-1 (C25003)	315
Tabelle 4-111 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ECHELON-1 (C25003).....	333

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Darstellung des Gesamtüberlebens von HL-Patienten im Stadium IV in der Studie ECHELON-1	85
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Darstellung des Gesamtüberlebens von HL-Patienten im Stadium IV ≥ 60 Jahre in der Studie ECHELON-1	87
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Darstellung des Gesamtüberlebens von HL-Patienten ≥ 65 Jahre im Stadium IV in der Studie ECHELON-1	88
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Darstellung des Risikos für ein Therapieversagen gemäß IRF von Hodgkin-Lymphom-Patienten im Stadium IV in der Studie ECHELON-1	95
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Darstellung des Risikos für ein Therapieversagen von Hodgkin-Lymphom-Patienten im Stadium IV ≥ 60 Jahre in der Studie ECHELON-1	97
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Darstellung des Risikos für ein Therapieversagen von Hodgkin-Lymphom-Patienten im Stadium IV ≥ 65 Jahre in der Studie ECHELON-1	98
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Darstellung des progressionsfreien Überlebens (PFS) von Hodgkin-Lymphom-Patienten im Stadium IV in der Studie ECHELON-1 gemäß IRF.....	104
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Darstellung des progressionsfreien Überlebens (PFS) von Hodgkin-Lymphom-Patienten im Stadium IV in der Studie ECHELON-1 gemäß Prüfarztbeurteilung	107
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Darstellung des ereignisfreien Überlebens (EFS) von HL-Patienten im Stadium IV in Studie ECHELON-1	117
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Darstellung des krankheitsfreien Überlebens von HL-Patienten im Stadium IV in der Studie ECHELON-1	124
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Darstellung der Dauer des Ansprechens (DOR) von HL-Patienten im Stadium IV in der Studie ECHELON-1	135
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Darstellung der Dauer der vollständigen Remission von Hodgkin-Lymphom-Patienten im Stadium IV in der Studie ECHELON-1	141
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (inklusive Bestrahlung) von HL-Patienten im Stadium IV in der Studie ECHELON-1	146
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (exklusive Bestrahlung) von HL-Patienten im Stadium IV in der Studie ECHELON-1	147
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie von HL-Patienten im Stadium IV in der Studie ECHELON-1	148
Abbildung 17: Darstellung der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert der EORTC QLQ-C30-Symptomskala Appetitverlust im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie	157

Abbildung 18: Darstellung der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert der EORTC QLQ-C30-Symptomskala Obstipation im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie	160
Abbildung 19: Darstellung der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert der EORTC QLQ-C30-Symptomskala Diarrhö im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie	163
Abbildung 20: Darstellung der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert der EORTC QLQ-C30-Symptomskala Dyspnoe im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie.....	166
Abbildung 21: Darstellung der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert der EORTC QLQ-C30-Symptomskala Fatigue im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie	169
Abbildung 22: Darstellung der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert der EORTC QLQ-C30-Symptomskala finanzielle Schwierigkeiten im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie.....	172
Abbildung 23: Darstellung der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert der EORTC QLQ-C30-Symptomskala Schlaflosigkeit im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie.....	175
Abbildung 24: Darstellung der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert der EORTC QLQ-C30-Symptomskala Übelkeit und Erbrechen im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie.....	178
Abbildung 25: Darstellung der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert der EORTC QLQ-C30-Symptomskala Schmerz im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie.....	181
Abbildung 26: Darstellung des mittleren EQ-5D VAS-Scores im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie	187
Abbildung 27: Darstellung der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert von EORTC QLQ-C30-Skala allgemeiner Gesundheitsstatus/Lebensqualität Global im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie	194
Abbildung 28: Darstellung der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert der EORTC QLQ-C30-Funktionsskala kognitive Funktion im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie.....	197
Abbildung 29: Darstellung der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert der EORTC QLQ-C30-Funktionsskala emotionale Funktion im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie ...	200
Abbildung 30: Darstellung der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert der EORTC QLQ-C30-Funktionsskala körperliche Funktion im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie...	203
Abbildung 31: Darstellung der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert von EORTC QLQ-C30-Funktionsskala Rollenfunktion im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie.....	206
Abbildung 32: Darstellung der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert der EORTC QLQ-C30-Funktionsskala soziale Funktion im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie.....	209

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A+AVD	Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) plus Doxorubicin (Adriamycin), Vinblastin, Dacarbazin
ABVD	Doxorubicin (Adriamycin), Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
AFT	Antineoplastische Folgetherapie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATA	Antitherapeutischer Antikörper
AVD	Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin
CD30	Cluster of Differentiation 30
CI	Konfidenzintervall
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Vollständige Remission (Complete Remission)
CRF	Fallberichtsbogen (Case Record Form)
CT	Computertomographie
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival)
DIL	Dear Investigator Letter
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOCR	Dauer der vollständigen Remission (Duration of Complete Response)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EoT	Visite zum Behandlungsende (End of Treatment)
EQ-5D	Europäischer Lebensqualitäts-Fragebogen – 5 Dimensionen (European Quality of Life 5-Dimensions)
exkl.	exklusive
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy

Abkürzung	Bedeutung
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FACT/GOG-Ntx	Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group Neurotoxicity-abbreviated
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)
GOG	Gynecologic Oncology Group (GOG)
HL	Hodgkin Lymphom
HLT	High Level Term
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life)
IDMC	Unabhängiges Daten-Monitoring-Komitee (Independent Data Monitoring Committee)
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
inkl.	inklusive
IPFP	International Prognostic Factor Project
IRF	Unabhängiges Prüfkomitee (Independent Review Facility)
ITT	Intention to treat
IVRS	Interaktives Voice-Response-System
IWRS	Interaktives Web-Response-System
KI	Konfidenzintervall
LSMD	Mittlere Differenz der kleinsten Quadrate
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimale klinisch bedeutsame Differenz (Minimal Important Difference)
MMAE	Monomethyl-Auristatin E
mPFS	Modifiziertes progressionsfreies Überleben (modified Progression-Free Survival)
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MWD	Mittelwertdifferenz
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NLPHL	Noduläres, lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom
NYHA	New York Heart Association

Abkürzung	Bedeutung
OR	Objektives Ansprechen (Objective Response)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
PET	Positronen-Emissionstomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PK	Pharmakokinetik
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PR	Teilremission (partial remission)
PRO	Patienten-berichtetes Behandlungsergebnis (Patient-related Outcome)
PT	Preferred Term
EORTC-QLQ-C30	EORTC Quality of Life Questionnaire C30
QoL	Lebensqualität
RCT	Randomized Controlled Trial
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardisierter MedDRA-Query
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SSQ	Spezieller Such-Query
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	Dauerhafte virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response)
TAb	Gesamt-Antikörper
TEAE	UE unter Therapie (Treatment Emergent Adverse Event);
TESAE	SUE unter Therapie (Treatment Emergent Serious Adverse Event)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTNT	Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie
TTSNT	Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analog-Skala

Abkürzung	Bedeutung
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD) basierend auf den Ergebnissen der Zulassungsstudie, der randomisierten, aktiv-kontrollierten ECHELON-1-Studie, bewertet (1). Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit in der zulassungskonformen Teilpopulation der ECHELON-1-Studie.

ADCETRIS® wurde von der Europäischen Kommission als Arzneimittel zur Behandlung eines Seltenen Leidens (Orphan Drug) zugelassen (2, 3). Der medizinische Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt, das Ausmaß des Zusatznutzens ist jedoch auf Grundlage der Zulassungsstudie festzustellen (4).

Datenquellen

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der randomisierten, kontrollierten Phase III-Zulassungsstudie ECHELON-1 (1). Zur Informationsbeschaffung wurden verschiedene Datenquellen herangezogen, die interne Informationssysteme und Datenbanken von Takeda umfassten. Außerdem wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche über die Suchoberfläche Ovid® in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Diese wurde durch eine umfassende Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu, www.pharmnet-bund.de, und www.who.int/ictrp) ergänzt, um weitere Studien zu identifizieren. Dabei wurden keine weiteren relevanten RCTs identifiziert. Das Vorgehen, die Suchstrategie und die Ergebnisse der Suchen sind in den entsprechenden Dossierabschnitten beschrieben (Abschnitt 4.2.3 und 4.3.1, Anhang 4-A und Anhang 4-B).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die vorliegende Nutzenbewertung fasst Tabelle 4-1 zusammen.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien in der Übersicht

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV (E1)	Patienten unter 18 Jahre, vorbehandelte Patienten, HL Stadium I-III, NLPHL (A1)	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation) (5)
2	Intervention	Behandlung mit Brentuximab Vedotin 1,2 mg/kg intravenös appliziert über 30 Minuten alle 2 Wochen in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD) (E2)	Andere Chemotherapie-Kombinationen oder andere Dosierungsschemata von Brentuximab Vedotin (A2)	Behandlungsschema des zu bewertenden Arzneimittels im vorliegenden Anwendungsgebiet (5)
3	Vergleichstherapie	Keine speziellen Vorgaben (Orphan Drug) (E3)	Entfällt (A3)	Trifft nicht zu (Orphan Drug-Bewertung) (4)
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (E4)	Kein patientenrelevanter Endpunkt (A4)	Anforderungen gemäß AM-NutzenV und IQWiG-Methodenpapier (4, 6).
5	Studientyp	RCT (E5)	Keine RCT (A5)	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 Verfo (7)
6	Studiendauer	Die Studiendauer muss für die Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein, wird aber nicht auf andere Weise eingeschränkt. (E6)	Studiendauer nicht ausreichend, um valide Daten zu erheben (A6)	Die Studiendauer muss ausreichend sein, um mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt erheben zu können.
7	Publikation	Dokument (Vollpublikation in einem wissenschaftlichen Journal, Registereintrag ^a , Studienbericht, o. ä.) entspricht den CONSORT-Kriterien und enthält dossierrelevante Primärdaten. (E7)	Keine entsprechenden Dokumente (A7)	Anforderung gemäß Verfo des G-BA (7)
8	Sprache	Dokument liegt in Englisch oder Deutsch vor. (E8)	Andere Sprache (A8)	

a: Registereinträge werden nur für die Studienregistersuche herangezogen. Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche werden diese nicht berücksichtigt.

A: Ausschlusskriterium; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; CD30: Cluster of Differentiation 30; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; E: Einschlusskriterium; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HL: Hodgkin-Lymphom; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NLPHL: Nodulär-lymphozytenprädominantes Hodgkin Lymphom; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; Verfo: Verfahrensordnung

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der ECHELON-1-Studie erfolgte in zwei Schritten und wurde basierend auf den für die Fragestellung relevanten Studiencharakteristika durchgeführt (siehe Anhang 4-F).

In einem ersten Schritt wurden die Verzerrungsaspekte der ECHELON-1-Studie auf Studienebene untersucht. Folgende endpunktübergreifende Kriterien wurden hierbei beurteilt: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte und sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene wurde entweder als „niedrig“ oder als „hoch“ eingestuft. Eine Einteilung als „niedrig“ wurde vorgenommen, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich war und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorlagen.

Anschließend wurde im zweiten Schritt das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beurteilt. Diese Bewertung wurde für jeden Endpunkt separat durchgeführt und enthielt folgende Kriterien: Verblindung der Endpunkterheber, adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips, ergebnisunabhängige Berichterstattung und sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ eingestuft, wenn keine Anhaltspunkte für eine Verzerrung vorlagen.

Die Beschreibung der ECHELON-1-Studie erfolgte gemäß dem seitens des vom G-BA vorgegebenen Consolidated Standards of Reporting Trials-(CONSORT)-Statement 2010 (siehe Anhang 4-E, Tabelle 4-110) (8).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für die Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet E „ADCETRIS® wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1)“ wurde die multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte Parallelgruppenstudie ECHELON-1 (C25003) identifiziert (1).

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)

ECHELON-1-Studie

Die randomisierte, kontrollierte, offene Parallelgruppen-Studie ECHELON-1 verglich bei behandlungsnaïven Patienten mit fortgeschrittenen klassischen Hodgkin-Lymphomen (Ann Arbor-Stadien III und IV) Brentuximab Vedotin plus AVD (Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin) mit der Kombinationschemotherapie ABVD (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) (Tabelle 4-9) (9). Die Patienten der Interventionsgruppe erhielten Brentuximab Vedotin (1,2 mg/kg) plus Doxorubicin 25 mg/m², Vinblastin 6 mg/m², Dacarbazin 375 mg/m² jeweils an den Tagen eins und 15 von bis zu sechs vierwöchigen Zyklen. Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten an den Zyklustagen eins und 15 bis zu

sechs vierwöchige Zyklen Doxorubicin (25 mg/m²), Bleomycin (10 Einheiten/m²), Vinblastin (6 mg/m²) sowie Dacarbazin (375 mg/m²).

Primärer Endpunkt der Studie ECHELON-1 war das modifizierte progressionsfreie Überleben (mPFS) gemäß IRF entsprechend der revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome (Tabelle 4-9) (9, 10). Dieser Endpunkt setzte sich aus den Komponenten Tod, Progression und unvollständiges Ansprechen zum Ende der Erstlinienbehandlung und der daraus folgenden Notwendigkeit einer weiteren antineoplastischen Therapie (Chemotherapie oder Bestrahlung) zusammen. Der Endpunkt entspricht dem Versagen einer in kurativer Intention erfolgten Erstlinienbehandlung in Bezug auf das Therapieziel Heilung des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms und wird deshalb in diesem Dossier im Folgenden „Therapieversagen“ genannt. Wichtige patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben (OS), vollständige Remission (CR), ereignisfreies Überleben (EFS), krankheitsfreies Überleben (DFS), objektive Ansprechrates (ORR), Dauer des Ansprechens (DOR), Dauer der vollständigen Remission (DOCR), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30), unerwünschte Ereignisse (UE) sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE).

In die Studie ECHELON-1 wurden bislang unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem klassischem Hodgkin-Lymphom (Ann Arbor-Stadien III und IV) eingeschlossen. Dieses Einschlusskriterium war breiter als die Kriterien der finalen Zulassung, welche ausschließlich erwachsene Patienten mit CD30+ Hodgkin-Lymphom im Ann Arbor-Stadium IV umfasst (5). Die Studie bezog also auch Patienten im Stadium III und damit mit einem von der Zulassung abweichenden Schweregrad ein. Studienergebnisse von Patientinnen und Patienten mit einem außerhalb der Zulassung liegenden Schweregrad der Erkrankung sind jedoch gemäß IQWiG-Methodik und Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in der Regel nicht für die Nutzenbewertung relevant (6, 7). Daher wurden für diese Bewertung des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin im Indikationsgebiet E post-hoc die Patienten mit Hodgkin-Lymphom im Stadium IV (zulassungskonforme Population) analysiert und die Ergebnisse der ECHELON-1-Studie ausschließlich in dieser zulassungskonformen Population dargestellt. Auf die zulassungskonforme Population entfallen 846 der 1.334 Patienten (63,4 %) der ITT-Population der ECHELON-1-Studie (Sicherheitspopulation: 837 von 1.321 Patienten [63,4 %]).

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin im vorliegenden Anwendungsgebiet werden Endpunkte der im SGB V in § 35b und der Arzneimittelnutzenbewertungs-Verordnung (AM-NutzenV) genannten patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit anhand der Ergebnisse der zulassungskonformen Population der ECHELON-1-Studie verwendet (Tabelle 4-4) (4).

Ergebnisse

Die Ergebnisse der zulassungskonformen Population der Studie ECHELON-1 zeigen konsistent über alle Wirksamkeitsendpunkte eine höhere Effektivität der Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD, die jedoch mit einer höheren Rate

reversibler Nebenwirkungen und mit einer geringeren Lebensqualität während der Therapie assoziiert ist (Tabelle 4-98). Die höhere Wirksamkeit war für die Endpunkte Gesamtüberleben, Therapieversagen, progressionsfreies Überleben gemäß Prüfarztbeurteilung, krankheitsfreies Überleben, Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie exklusive Bestrahlung und Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie statistisch signifikant. Symptome und Beeinträchtigungen der Lebensqualität bildeten sich nach Behandlungsende zurück, in beiden Behandlungsgruppen wurde nach der Therapie eine deutlich bessere Lebensqualität und eine geringere Symptomatik als zu Studienbeginn beobachtet. Aufgrund der höheren Effektivität in Bezug auf das Behandlungsziel Heilung für das Hodgkin-Lymphom im Stadium IV überwiegt deshalb der Nutzen von Brentuximab Vedotin plus AVD gegenüber der Vergleichstherapie ABVD.

Endpunktkategorie Mortalität

In der zulassungskonformen Population der Studie ECHELON-1 verstarben im A+AVD-Arm statistisch signifikant weniger Patienten als im ABVD-Arm (Hazard Ratio: 0,507 [95 %-KI: 0,265; 0,971]). A+AVD halbierte die Mortalität im Vergleich zu ABVD annähernd (-49 %). Das bessere Gesamtüberleben mit Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD beruhte auf einer statistisch signifikant niedrigeren Rate an mit dem Hodgkin-Lymphom assoziierten Todesfällen (Relatives Risiko: 0,28 [95 %-KI: 0,09; 0,84]). Der Effekt von Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD auf das Gesamtüberleben älterer Hodgkin-Lymphom-Patienten (≥ 60 Jahre) war mit dem Effekt in der Gesamtpopulation vergleichbar (Hazard Ratio: 0,616 [95 %-KI: 0,245; 1,546]).

Endpunktkategorie Morbidität

Brentuximab Vedotin plus AVD reduzierte das zeitadjustierte Risiko für ein Therapieversagen gemäß IRF-Beurteilung im Vergleich zu ABVD statistisch signifikant (Hazard Ratio: 0,711 [95 %-KI: 0,529; 0,956]). Der Effekt von Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD auf das Risiko für ein Therapieversagen älterer Patienten (≥ 60 Jahre) war mit dem Effekt in der Gesamtpopulation vergleichbar (Hazard Ratio: 0,804 [95 %-KI: 0,422; 1,532]).

Das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß IRF unterschied sich mit Brentuximab Vedotin plus AVD und ABVD nicht statistisch signifikant (Hazard Ratio: 0,796 [95 %-KI: 0,582; 1,088]). Brentuximab Vedotin plus AVD führte jedoch zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des PFS gemäß Prüfarztbeurteilung (Hazard Ratio: 0,711 [95 %-KI: 0,522; 0,968]). Da das PFS gemäß Prüfarztbeurteilung auch Progressionen nach einem mPFS-Ereignis (Therapieversagen) berücksichtigte, kann diese Analyseform als valider angesehen werden als die PFS-Analyse per IRF, die Progressionen nach einem mPFS-Ereignis nicht erfasste (weitere Erläuterungen siehe Tabelle 4-26).

Mit Brentuximab Vedotin plus AVD zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) im Vergleich zu ABVD (Hazard Ratio: 0,624 [95 %-KI: 0,415; 0,940]). Für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (inkl. Bestrahlung) lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden

Behandlungsgruppen vor (Hazard Ratio: 0,801 [95 %-KI: 0,600; 1,070]). Für die Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie exklusive Bestrahlung zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Vorteil für Brentuximab Vedotin plus AVD (Hazard Ratio: 0,680 [95 %-KI: 0,482; 0,959]). Auch die Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie war mit Brentuximab Vedotin plus AVD statistisch signifikant länger als mit ABVD (Hazard Ratio: 0,613 [95 %-KI: 0,398; 0,944]).

Für die Endpunkte vollständige Remission (CR), objektive Ansprechrates (ORR), ereignisfreies Überleben (EFS), Dauer des Ansprechens (DOR) und Dauer der vollständigen Remission (DOCR) ergaben sich zwar jeweils Trends zugunsten von Brentuximab Vedotin plus AVD, die Unterschiede waren aber nicht statistisch signifikant.

Die größere Antitumor-Effektivität von Brentuximab Vedotin plus AVD war gemäß EORTC QLQ-C30 Symptomskalen während der Behandlung mit einer stärkeren Symptomausprägung (Appetitverlust, Fatigue, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerz, jedoch nicht für Diarrhö, Dyspnoe oder Obstipation) im Vergleich zu ABVD assoziiert. Nach Behandlungsende wurde in beiden Gruppen eine deutlich geringere Symptomausprägung als zu Studienbeginn und während der Behandlungsphase beobachtet. 12 Monate nach Therapieende (EoT) wurden keine statistisch signifikanten Nachteile für die Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe im Vergleich zu ABVD dokumentiert. Die Ausprägung des Symptoms Diarrhö war mit Brentuximab Vedotin 12 Monate nach EoT signifikant geringer.

Der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) besserte sich in beiden Behandlungsgruppen bereits unter der Therapie gegenüber dem Ausgangswert. In den Zyklen 3-5 waren die Werte im ABVD-Arm im Vergleich zum Brentuximab Vedotin plus AVD-Arm statistisch signifikant, aber nicht klinisch relevant besser. Nach Beendigung der Behandlung war der mittlere EQ-5D VAS-Score in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar und lag in beiden Gruppen deutlich über den Werten zur Baseline und während der Therapie.

Endpunktkategorie Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde während und nach Beendigung der Studienbehandlung mit dem EORTC QLQ-C30 erfasst. Wie bei der Symptomausprägung, war die stärkere Antitumor-Effektivität von Brentuximab Vedotin plus AVD während der Behandlung auch mit einer geringeren Lebensqualität (allgemeiner Gesundheitsstatus/QoL, körperliche Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion, jedoch nicht bei kognitiver und emotionaler Funktion) im Vergleich zu ABVD assoziiert.

Nach Behandlungsende wurde in beiden Gruppen eine deutlich bessere Lebensqualität als zu Studienbeginn und während der Behandlungsphase beobachtet. 12 Monate nach Therapieende (EoT) wurden keine statistisch signifikanten Nachteile für die Brentuximab Vedotin-Gruppe im Vergleich zu ABVD dokumentiert. Die emotionale Funktion war mit Brentuximab Vedotin plus AVD signifikant besser. Da die Behandlung mit kurativer Intention erfolgte, ist es aus Sicht von Takeda besonders wichtig, auch die Lebensqualität während der Follow up-Phase zu betrachten.

Da die Lebensqualität mit Brentuximab Vedotin plus AVD nur vorübergehend (während der Therapie) beeinträchtigt war, die mittleren Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen unterhalb des Grenzwertes für klinische Relevanz blieben (<10 Punkte) und nach der Therapie auch in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe deutliche Lebensqualitäts-Verbesserungen beobachtet wurden, wird die Beeinträchtigung der Lebensqualität unter Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD als klinisch nicht relevant eingestuft.

Endpunktkategorie Sicherheit

Für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE wurde kein signifikant erhöhtes Risiko unter Behandlung mit BV+AVD im Vergleich zur Behandlung mit ABVD (RR: 1,01 [95 %-KI: 0,99; 1,03]) beobachtet. Der Anteil der Patienten mit ≥ 1 UE \geq Grad 3 (RR: 1,23 [95 %-KI: 1,14; 1,34] oder ≥ 1 SUE (RR: 1,45 [95 %-KI: 1,20; 1,77]) war im BV+AVD-Arm verglichen mit dem ABVD-Arm jedoch signifikant erhöht. Im Vergleich zum ABVD-Arm erlitten Patienten unter BV+AVD-Behandlung jedoch signifikant seltener ein UE, das zum Abbruch der Behandlung mit mindestens einer Komponente der randomisierten Studienbehandlung führte (RR: 0,65 [95 %-KI: 0,45; 0,93]). Während der Behandlung verstarben im Brentuximab Vedotin plus AVD-Arm fünf (1 %) Patienten und im ABVD-Arm acht (2 %) Patienten.

Patienten ≥ 60 Jahre zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich ihres Sicherheitsprofils im Vergleich zu jüngeren Patienten. Die relativen Risiken für ein schweres unerwünschtes Ereignis (A+AVD vs. ABVD) betragen 1,07 [95 %-KI: 0,93; 1,23], für ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) 1,30 [95 %-KI: 0,92; 1,83] und für ein unerwünschtes Ereignis, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte, 0,70 [95 %-KI: 0,35; 1,38]. Während der Behandlung verstarben im Brentuximab Vedotin plus AVD-Arm 2 Patienten ≥ 60 Jahre (4 %) und im ABVD-Arm 3 Patienten ≥ 60 Jahre (5 %).

Die in der ADCETRIS[®]-Fachinformation empfohlene primäre G-CSF-Prophylaxe verbesserte die Verträglichkeit der Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD deutlich (5). Die Rate der Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis war in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe bei Patienten mit G-CSF-Prophylaxe signifikant niedriger (G-CSF-Prophylaxe: 54 von 424 Patienten der Sicherheitspopulation [12,7 %]) als bei Patienten ohne G-CSF-Prophylaxe (RR: 0,85 [95 %-KI: 0,76; 0,95]). Aufgrund der Nichtanwendung der G-CSF-Prophylaxe während des überwiegenden Teils der ECHELON-1 Studie stellen die Ergebnisse der Studie eine Überschätzung der Nebenwirkungen im Vergleich zum Versorgungsalltag dar, in dem von einer Anwendung der G-CSF-Prophylaxe gemäß Fachinformation („Eine Primärprophylaxe mit Wachstumsfaktoren (G-CSF) wird bei allen Patienten mit bislang unbehandeltem HL, die eine Kombinationstherapie erhalten, ab der ersten Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).“) auszugehen ist (5). Die in diesem Dossier dargestellten Sicherheitsergebnisse überschätzen deshalb das in der praktischen Anwendung von Brentuximab Vedotin plus AVD bei Patienten mit Stadium IV-Hodgkin-Lymphom zu erwartende Risiko für unerwünschte Ereignisse.

Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) wurden mit Brentuximab Vedotin plus AVD signifikant seltener beobachtet als mit der Kontrolltherapie ABVD (Relatives Risiko: 0,29 [95 %-KI: 0,13; 0,63]). 3 ABVD-Patienten hatten eine ILD mit fatalem Ausgang. Im Brentuximab Vedotin plus AVD-Arm verstarben keine Patienten an einer ILD.

Im Brentuximab Vedotin plus AVD-Arm berichteten signifikant mehr Patienten über ein UE Neutropenie (PT Neutropenie oder verminderte Neutrophilenzahl) (Relatives Risiko: 1,30 [95 %-KI: 1,17; 1,45]) und über ein UE mit dem PT febrile Neutropenie (Relatives Risiko: 2,23 [95 %-KI: 1,53; 3,23]). In beiden Behandlungsgruppen wurden keine Todesfälle beobachtet, die im Zusammenhang mit febriler Neutropenie standen. Ein unerwünschtes Ereignis des SMQ periphere Neuropathie war mit Brentuximab Vedotin plus AVD signifikant häufiger (Relatives Risiko: 1,67 [95 %-KI: 1,46; 1,91]). Bis zur letzten vorliegenden PN-Analyse (Datenschnitt: 16.04.2018) besserten sich sowohl in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe als auch in der ABVD-Gruppe die PN der meisten Patienten oder bildeten sich komplett zurück. Insbesondere wurden kaum noch Patienten mit peripheren Neuropathien höherer Schweregrade beobachtet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin in Kombination mit AVD wurde auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV im Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD)“ bestimmt. Die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgte unter Berücksichtigung der kurativen Behandlungsintention auf der Basis des übergeordneten Therapieziels Heilung. Tabelle 4-2 fasst das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin in dem betrachteten Anwendungsgebiet zusammen.

In der Studie ECHELON-1 verbesserte Brentuximab Vedotin in Kombination mit AVD im Vergleich zu ABVD das Gesamtüberleben statistisch signifikant (Hazard Ratio: 0,507 [95 %-KI: 0,265; 0,971]). Das entspricht einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um 49,3 %, was einer Halbierung des Mortalitätsrisikos durch Brentuximab Vedotin plus AVD gleichkommt.

Eine Aussage zum Gesamtüberleben ist aufgrund der bereits erreichten niedrigen Mortalitätsraten in der Erstlinientherapie des Hodgkin-Lymphoms meist erst nach sehr langen Beobachtungszeiten möglich. In der Studie ECHELON-1 konnte jedoch gezeigt werden, dass BV+AVD die unter der Behandlung mit ABVD bereits hohen Überlebensraten von Patienten mit Hodgkin-Lymphom im Stadium IV nochmals signifikant verbessert. Auch wenn sich die Mortalität beim HL durch neue Kombinationstherapien in den letzten Jahren deutlich reduziert hat, ist in der kurativen Behandlungssituation jeder Patient relevant, der nicht an seiner Krebserkrankung verstirbt.

Brentuximab Vedotin plus AVD halbierte das Risiko zu versterben und war hinsichtlich der Risikoreduktion statistisch signifikant. Dieses Ergebnis bedeutet eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens aufgrund

einer moderaten Verbesserung des Überlebens. Entsprechend der AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich für die Nutzendimension Mortalität ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering**.

In der Endpunktkategorie Morbidität wurde mit Brentuximab Vedotin plus AVD eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie relevanten Nutzens durch Reduktion schwerwiegender Ereignisse erreicht. Die Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) entspricht einem beträchtlichen Zusatznutzen, die Reduktion des Risikos für ein Therapieversagen und die Verbesserungen des progressionsfreien Überlebens (PFS) gemäß Prüfarztbeurteilung, der Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT) exklusive Bestrahlung und der Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie (TTSNT) entsprechen jeweils einem geringen Zusatznutzen. Während der Therapie traten zwar Unterschiede in der Symptomatik zuungunsten von Brentuximab Vedotin plus AVD auf, diese sind jedoch nicht als therapeutisch relevant anzusehen, da sie von vorübergehender Natur waren und unterhalb der klinischen Relevanzschwelle blieben. Nach der Behandlung erreichte die Symptomatik in beiden Behandlungsgruppen ein vergleichbares und deutlich geringeres Niveau als zu Therapiebeginn und während der Therapie. Bei der Diarrhö-Symptomatik zeigten sich sogar Vorteile für die Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe über das Therapieende hinaus.

Die Ergebnisse dieser Endpunkte demonstrieren eine Verbesserung der Heilungschancen von Hodgkin-Lymphom Patienten durch die Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD. Das Wiederauftreten der Erkrankung in Form eines Rezidivs, einer Progression oder eines Therapieversagen-Ereignisses stellt für den Patienten ein schwerwiegendes Ereignis dar, da es bedeutet, dass der Versuch der Heilung in der kurativen Therapiesituation der Erstlinientherapie nicht erfolgreich war und daraus eine unmittelbare Therapieentscheidung für den Patienten resultiert, die weitere z.T. invasive, physisch und psychisch stark belastende Interventionen notwendig macht. Zudem verschlechtert sich die Prognose hinsichtlich des weiteren Krankheitsverlaufs deutlich aufgrund des bevorstehenden unwiderruflichen Übergangs vom kurativen Therapieansatz in die palliative Therapiesituation.

Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich daraus für die Endpunktkategorie Morbidität ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering**.

Die Unterschiede in der Lebensqualität während der Therapie zuungunsten von Brentuximab Vedotin plus AVD waren von vorübergehender Natur und blieben unterhalb der klinischen Relevanzschwelle. Nach der Behandlung erreichte die Lebensqualität in beiden Behandlungsgruppen der Studie ECHELON-1 ein vergleichbares und deutlich verbessertes Niveau als zu Therapiebeginn und während der Therapie. In der Kategorie emotionale Funktion zeigte sich 12 Monate nach Therapieende sogar ein Vorteil für die Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe. Die vorübergehende Beeinträchtigung der Lebensqualität während der Therapie mit Brentuximab Vedotin plus AVD wird deshalb als nicht klinisch relevant eingestuft.

Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ist für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Zusatznutzen/Schaden nicht belegt**.

Mit Brentuximab Vedotin plus AVD wurden während der Therapie mehr schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als mit der Kontrolltherapie ABVD beobachtet. Allerdings brachen weniger Patienten im Brentuximab Vedotin plus AVD-Arm die Behandlung mit mindestens einer Komponente der randomisierten Studienbehandlung wegen eines unerwünschten Ereignisses ab. Die Mortalität während der Behandlungszeit war gering und in beiden Studiengruppen vergleichbar. Zusätzlich wurden weniger unerwünschte Ereignisse des SMQ interstitielle Lungenerkrankungen aber mehr unerwünschte Ereignisse des PT Neutropenie und des PT febrile Neutropenie sowie des SMQ periphere Neuropathie beobachtet. Die höheren Raten unerwünschter Ereignisse entsprechen dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Brentuximab Vedotin und stellen nur eine vorübergehende Beeinträchtigung während der Therapie dar, da sie sich nach Behandlungsende zurückbilden. Sie werden deshalb im Vergleich zur höheren Effektivität von Brentuximab Vedotin plus AVD als nicht klinisch relevant eingestuft.

Aufgrund der reversiblen Natur der Nebenwirkungen ist ein **Zusatznutzen/Schaden** von Brentuximab Vedotin plus AVD für die Endpunktkategorie Sicherheit entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 und § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V **nicht belegt**.

Schlussfolgerungen

Diese Bewertung basiert auf der in der Zulassungsstudie ECHELON-1 gezeigten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der Vergleichstherapie ABVD aufgrund einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des Überlebens und einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Reduktion schwerwiegender Ereignisse und Vermeidung von Zweitlinientherapien (Endpunkte: Therapieversagen, PFS gemäß Prüfarztbeurteilung, krankheitsfreies Überleben, Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie exklusive Bestrahlung, Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie). Die Ergebnisse dieser Endpunkte demonstrieren die Verbesserung der Heilungschancen von HL-Patienten durch eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD. Demgegenüber stehen während der Behandlungsphase eine reversible Verstärkung der Symptomatik, eine vorübergehende Verschlechterung der Lebensqualität und eine höhere Rate unerwünschter Ereignisse mit Brentuximab Vedotin plus AVD unter der Therapie. Die positiven Effekte überwiegen jedoch die negativen Effekte bei Weitem, da die negativen Effekte aufgrund ihrer Reversibilität deutlich geringer zu gewichten sind als die höhere Effektivität in Bezug auf das Therapieziel Heilung. Die Ergebnisse zeigen, dass Brentuximab Vedotin plus AVD die Heilungschancen von Stadium IV-HL-Patienten im Vergleich zu ABVD deutlich verbessert.

In der Gesamtschau ergibt sich daraus für Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im

Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD)“ ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering.**

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin bei erwachsenen Patienten mit bislang unhandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD) im Vergleich zu ABVD

Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus AVD vs. ABVD Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR: 0,507 [0,265; 0,971], p=0,037	Gering
Morbidität		
Therapieversagen	HR: 0,711 [0,529; 0,956], p=0,023	Gering
Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß IRF	HR: 0,796 [0,582; 1,088], p=0,150	Nicht belegt
Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß Prüfarztbeurteilung	HR: 0,711 [0,522; 0,968], p=0,029	Gering
Vollständige Remission (CR)	RR: 1,02 [0,93; 1,12], p=0,655	Nicht belegt
Ereignisfreies Überleben (EFS)	HR: 0,898 [0,685; 1,177], p=0,434	Nicht belegt
Krankheitsfreies Überleben (DFS)	HR: 0,624 [0,415; 0,940], p=0,023	Beträchtlich
Objektive Ansprechrates (ORR)	RR: 1,03 [0,97; 1,09], p=0,350	Nicht belegt
Dauer des Ansprechens (DOR)	HR: 0,815 [0,574; 1,159], p=0,253	Nicht belegt
Dauer der vollständigen Remission (DOCR)	HR: 0,688 [0,450; 1,050], p=0,081	Nicht belegt
Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT) inklusive Bestrahlung	HR: 0,801 [0,600; 1,070], p=0,132	Nicht belegt
Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT), exklusive Bestrahlung	HR: 0,680 [0,482; 0,959], p=0,027	Gering
Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie (TTSNT)	HR: 0,613 [0,398; 0,944], p=0,025	Gering
Symptome EORTC QLQ-C30, Veränderung zum Ausgangswert (LSMD, 12 Monate nach EoT)		
Appetitverlust**	LSMD: -1,747 [-4,215; 0,722], p=0,165	Nicht belegt
Obstipation**	LSMD: -1,786 [-4,207; 0,635], p=0,148	Nicht belegt
Diarrhö**	LSMD: -2,282 [-4,447; -0,117], p=0,039	Vorteil, nicht klinisch relevant
Dyspnoe**	LSMD: -1,344 [-4,202; 1,515], p=0,356	Nicht belegt
Fatigue**	LSMD: -0,815 [-3,906; 2,276], p=0,605	Nicht belegt
Finanzielle Schwierigkeiten**	LSMD: 0,583 [-3,262; 4,428], p=0,766	Nicht belegt
Schlaflosigkeit**	LSMD: -3,664 [-7,403; 0,076], p=0,055	Nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen**	LSMD: -0,099 [-1,579; 1,382], p=0,896	Nicht belegt
Schmerz**	LSMD: 0,612 [-2,563; 3,787], p=0,705	Nicht belegt

Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus AVD vs. ABVD Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), 12 Monate nach EoT	MWD: -0,44 [-3,48; 2,60], p=0,776	Nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30, Veränderung zum Ausgangswert (LSMD, 12 Monate nach EoT)		
Allgemeiner Gesundheitsstatus/QoL*	LSMD: 1,537 [-1,025; 4,099], p=0,239	Nicht belegt
Kognitive Funktion*	LSMD: 2,524 [-0,234; 5,282], p=0,073	Nicht belegt
Emotionale Funktion*	LSMD: 3,189 [0,290; 6,088], p=0,031	Vorteil, nicht klinisch relevant
Körperliche Funktion*	LSMD: -0,028 [-2,284; 2,229], p=0,981	Nicht belegt
Rollenfunktion*	LSMD: -1,295 [-4,461; 1,872], p=0,422	Nicht belegt
Soziale Funktion*	LSMD: -2,246 [-5,466; 0,955], p=0,169	Nicht belegt
Sicherheit		
Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis	RR: 1,01 [0,99; 1,03], p=0,5943	Nicht belegt
Patienten mit ≥ 1 schweren unerwünschten Ereignis (\geq Grad 3)	RR: 1,23 [1,14; 1,34], p<0,0001	Nicht belegt***
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis	RR: 1,45 [1,20; 1,77], p=0,00014	Nicht belegt***
Patienten mit Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses	RR: 0,65 [0,45; 0,93], p=0,01651	Gering****
Tod unter Behandlung	RR: 0,61 [0,20; 1,85], p=0,3757	Nicht belegt
Interstitielle Lungenerkrankung (SMQ)	RR: 0,29 [0,13; 0,63], p=0,000783	Erheblich****
Neutropenie (PT)	RR: 1,30 [1,17; 1,45], p<0,0001	Nicht belegt***
Febrile Neutropenie (PT)	RR: 2,23 [1,53; 3,23], p=0,000013	Nicht belegt***
Periphere Neuropathie (SMQ)	RR: 1,67 [1,46; 1,91], p<0,0001	Nicht belegt***
<p>* Gesundheitsstatus/Funktionsskalen: Höhere Werte bedeuten einen besseren Status/bessere Funktion ** Symptomskalen: Niedrigere Werte bedeuten eine geringere Symptomausprägung *** Aufgrund der reversiblen Natur der Nebenwirkungen wird das Ausmaß des Nutzens/Schadens von Brentuximab Vedotin plus AVD für diese Endpunkte mit „nicht belegt“ eingestuft. **** In der Regel irreversible Ereignisse, Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens entsprechend der üblichen Methodik</p> <p>AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EoT: Visite zum Behandlungsende; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lebensqualitätsfragebogen C30; EQ-5D VAS: European Quality of Life – 5 Dimensionen Visuelle Analog-Skala; HR: Hazard Ratio; IRF: Unabhängiges Prüfungskomitee; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Mittlere Differenz der kleinsten Quadrate; MWD: Mittelwertdifferenz; PET: Positronen-Emissionstomographie; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardized MedDRA Query; vs.: versus</p>		

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD) basierend auf den Ergebnissen der Zulassungsstudie, der randomisierten, aktiv-kontrollierten ECHELON-1-Studie, bewertet (1). Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit in der zulassungskonformen Teilpopulation der ECHELON-1-Studie.

In die Studie ECHELON-1 wurden bislang unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem klassischem Hodgkin-Lymphom (Ann Arbor-Stadien III und IV) eingeschlossen. Dieses Einschlusskriterium war breiter als die Kriterien der finalen Zulassung, welche ausschließlich erwachsene Patienten mit CD30+ Hodgkin-Lymphom im Ann Arbor-Stadium IV umfasst (5). Die Studie bezog also auch Patienten im Stadium III und damit mit einem von der Zulassung abweichenden Schweregrad ein. Studienergebnisse von Patientinnen und Patienten mit einem außerhalb der Zulassung liegenden Schweregrad der Erkrankung sind jedoch gemäß IQWiG-Methodik und Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in der Regel nicht für die Nutzenbewertung relevant (6, 7). Daher wurden für diese Bewertung des

Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin im Indikationsgebiet E post-hoc die Patienten mit Hodgkin-Lymphom im Stadium IV (zulassungskonforme Population) analysiert und die Ergebnisse der ECHELON-1-Studie ausschließlich in dieser zulassungskonformen Population dargestellt. Auf die zulassungskonforme Population entfallen 846 der 1.334 Patienten (63,4 %) der ITT-Population der ECHELON-1-Studie (Sicherheitspopulation: 837 von 1.321 Patienten [63,4 %]). Die Beschränkung der Zulassung auf Patienten mit CD30+ HL im Stadium IV erfolgte wegen der stärkeren Effekte von Brentuximab Vedotin plus AVD versus ABVD in dieser Population im Vergleich zu Patienten mit CD30+ HL im Stadium III.

ADCETRIS® wurde von der Europäischen Kommission als Arzneimittel zur Behandlung eines Seltenen Leidens (Orphan Drug) zugelassen (2, 3). Der medizinische Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt, das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudie festgestellt (4).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Um die für die Beantwortung der Fragestellung relevanten Studien zu selektieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die zu analysierende Population, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp, die Studiendauer sowie die Sprache definiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Berücksichtigung von Studien zur Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin werden in Tabelle 4-3 zusammengefasst.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien der berücksichtigten Studien in der Übersicht

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung	
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV (E1)	Patienten unter 18 Jahre, vorbehandelte Patienten, HL Stadium I-III, NLPHL (A1)	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet (Zielpopulation) (5)
2	Intervention	Behandlung mit Brentuximab Vedotin 1,2 mg/kg intravenös appliziert über 30 Minuten alle 2 Wochen in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD) (E2)	Andere Chemotherapie-Kombinationen oder andere Dosierungsschemata von Brentuximab Vedotin (A2)	Behandlungsschema des zu bewertenden Arzneimittels im vorliegenden Anwendungsgebiet (5)
3	Vergleichstherapie	Keine speziellen Vorgaben (Orphan Drug) (E3)	Entfällt (A3)	Trifft nicht zu (Orphan Drug-Bewertung) (4)
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (E4)	Kein patientenrelevanter Endpunkt (A4)	Anforderungen gemäß AM-NutzenV und IQWiG-Methodenpapier (4, 6).
5	Studientyp	RCT (E5)	Keine RCT (A5)	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 Verfo (7)
6	Studiendauer	Die Studiendauer muss für die Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein, wird aber nicht auf andere Weise eingeschränkt. (E6)	Studiendauer nicht ausreichend, um valide Daten zu erheben (A6)	Die Studiendauer muss ausreichend sein, um mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt erheben zu können.
7	Publikation	Dokument (Vollpublikation in einem wissenschaftlichen Journal, Registereintrag ^a , Studienbericht, o. ä.) entspricht den CONSORT-Kriterien und enthält dossierrelevante Primärdaten. (E7)	Keine entsprechenden Dokumente (A7)	Anforderung gemäß Verfo des G-BA (7)
8	Sprache	Dokument liegt in Englisch oder Deutsch vor. (E8)	Andere Sprache (A8)	

a: Registereinträge werden nur für die Studienregistersuche herangezogen. Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche werden diese nicht berücksichtigt.

A: Ausschlusskriterium; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; CD30: Cluster of Differentiation 30; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; E: Einschlusskriterium; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HL: Hodgkin-Lymphom; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NLPHL: Nodulär-lymphozytenprädominantes Hodgkin Lymphom; RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie; Verfo: Verfahrensordnung

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche über die Suchoberfläche Ovid® in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt (Suchzeitpunkt: 18.01.2019). Die Suche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung und die Suchstrategie wurde auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschränkt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wurde in den Datenbanken EMBASE® und MEDLINE® der validierte und in der Verfo empfohlene Wong-Filter verwendet (11). In MEDLINE® wurde zusätzlich der Cochrane-Filter eingesetzt (12). Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert und die Ergebnisse sind in Abbildung 1 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer

Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für die Identifikation von relevanten Studien wurden in den Studienregistern (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu, www.pharmnet-bund.de, und www.who.int/ictrp) nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln durchgeführt und an das jeweilige Studienregister angepasst. Es wurde keine Einschränkung auf eine Studienphase vorgenommen. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert und die Ergebnisse sind in Tabelle 4-7 und Anhang 4-D dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die im Rahmen der systematischen bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Publikationen bzw. Studien wurden unabhängig von zwei Personen („Bewerter“) unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-3 auf ihre Relevanz hin überprüft. Dies geschah in einem ersten Schritt auf Basis der Titel und sofern vorhanden der Abstracts. Sicher als nicht relevant einzustufende Publikationen bzw. Studien wurden ausgeschlossen. Publikationen, die als potenziell relevant eingestuft wurden, wurden im Anschluss im Volltext bewertet. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und falls notwendig unter Einbeziehung eines dritten Bewerter behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurden die betreffenden Studien in den Studienpool der relevanten Studien eingeschlossen. Die Selektion wurde mit Hilfe der *DistillerSR Systematic Review Software* durchgeführt (<https://www.evidencepartners.com/products/distillersr-systematic-review-software/>).

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien wurde sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene bewertet. Ausgehend von den Studienberichten (Clinical Study Report, CSR) und den verfügbaren Publikationen der Studienergebnisse erfolgte die Bewertung der Verzerrungsaspekte der eingeschlossenen Studien auf Basis der Allgemeinen Methoden Version 5.0 des IQWiG sowie der Verfahrensordnung des G-BA (6, 7).

Für die Bewertung wurden die folgenden Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene (A) sowie auf Endpunktebene (B) systematisch extrahiert und bewertet:

A. Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte, welche das Verzerrungspotenzial beeinflussen

B. Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte, welche das Verzerrungspotenzial beeinflussen

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien wurde auf Basis der Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten auf Studienebene bzw. Endpunktebene durchgeführt und ist in Anhang 4-F dokumentiert.

Die Bewertung des ITT-Prinzips wurde folgendermaßen vorgenommen: Betrug die Auswertungspopulation weniger als 70 % der randomisierten Studienpopulation, wurden die Studien bzw. die betroffenen Endpunkte als potenziell hoch verzerrt bewertet.

Für die Bewertung eines Endpunktes wurde im Fall einer randomisierten Studie zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter B aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ eingestuft, so wurden die Studienergebnisse als nicht relevant verzerrt angesehen. War eine relevante Verzerrung nicht auszuschließen, so wurde das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wurde anhand der unter A aufgeführten Aspekte durchgeführt.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials hatte keinen Einfluss auf den Einschluss einer Studie in die Nutzenbewertung. Das Verzerrungspotenzial wurde jedoch als Diskussionsgrundlage herangezogen, um heterogene Ergebnisse zu bewerten und die Aussagekraft der Nachweise einzuschätzen.

Die Ergebnisse der Bewertung wurden durch einen zweiten Reviewer unabhängig überprüft und eventuelle Diskrepanzen in der Bewertung der beiden Reviewer durch Diskussion aufgelöst.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Aus den Studienberichten und Volltextpublikationen wurden alle relevanten Informationen zur Studienmethodik und den Studienergebnissen extrahiert und in den entsprechenden Abschnitten im Dossier dargestellt. Die Darstellung der randomisierten kontrollierten ECHELON-1-Studie wurde gemäß CONSORT-Vorgaben dokumentiert und ist in Anhang 4-E hinterlegt (8).

Die Methodik der ECHELON-1-Studie, die Interventionen und die Patientencharakteristika werden in Tabelle 4-9, Tabelle 4-10, Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet E „erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD)“ wird anhand der Ergebnisse der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie ECHELON-1 bewertet (1). Die Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität werden auf Basis der zulassungskonformen ITT-Population ausgewertet. Die Endpunkte Dauer des Ansprechens (DOR), Dauer der vollständigen Remission (DOCR) und krankheitsfreies Überleben werden bei Patienten der zulassungskonformen ITT-Population mit Ansprechen (CR oder PR) bzw. vollständiger Remission (CR) analysiert. Die Endpunkte der Kategorie Sicherheit werden in der zulassungskonformen Sicherheitspopulation analysiert. Dieses Vorgehen folgt dem im statistischen Analyseplan (SAP) der ECHELON-1-Studie präspezifizierten Verfahren (13).

Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der Studie ECHELON-1

In die Studie ECHELON-1 wurden bislang unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem klassischem Hodgkin-Lymphom (Ann Arbor-Stadien III und IV) eingeschlossen. Dieses Einschlusskriterium war umfassender als die finale Zulassung, welche ausschließlich erwachsene Patienten mit CD30+ Hodgkin-Lymphom im Ann Arbor-Stadium IV umfasst (5). Die Studie bezog also auch Patienten im Stadium III und damit mit einem von der Zulassung abweichenden Schweregrad ein. Studienergebnisse von Studien mit Patientinnen und Patienten mit einem außerhalb der Zulassung liegenden Schweregrad der Erkrankung sind jedoch gemäß IQWiG-Methodik und Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in der Regel nicht für die Nutzenbewertung anwendbar (6, 7). Daher wurden für diese Bewertung des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin im Indikationsgebiet E post-hoc die Patienten mit Hodgkin-Lymphom im Stadium IV (zulassungskonforme Population) analysiert und die Ergebnisse der ECHELON-1-Studie ausschließlich in dieser zulassungskonformen Population dargestellt. Die Beschränkung der Zulassung auf Patienten mit CD30+ HL im Stadium IV erfolgte wegen der stärkeren Effekte von Brentuximab Vedotin plus AVD versus ABVD in dieser Population im Vergleich zu Patienten mit CD30+ HL im Stadium III.

Demografische und klinische Charakteristika der Studie ECHELON-1

Die folgenden demografischen Baseline-Charakteristika der ECHELON-1-Studie werden für die gesamte Studienpopulation und für die zulassungskonforme Teilpopulation präsentiert: Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Körpergröße, Körperoberfläche und Ethnie. Die dargestellten klinischen Patientencharakteristika (gesamte Studienpopulation und zulassungskonforme Population) umfassen:

- die durchschnittliche Zeit seit der Diagnosestellung,
- die Anzahl Patienten:
 - je Krankheitstyp (Sub-Klassifikation des Hodgkin-Lymphoms),
 - je Ann Arbor-Stadium bei Diagnosestellung,
 - je ECOG-Performance-Status,
 - mit Knochenmarkbeteiligung bei initialer Diagnose oder Studieneinschluss,
 - mit extranodaler Beteiligungen bei initialer Diagnose,
 - mit B-Symptomen (nicht erklärter Gewichtsverlust $\geq 10\%$, nicht erklärtes, persistierendes oder rezidivierendes Fieber $>38\text{ °C}$, wiederholter durchnässender Nachtschweiß),
 - mit Palpierbarkeit von Leber und/oder Milz
 - je Region (Amerika, Europa, Asien).

Zudem wird die Anzahl der IPFP-Risikofaktoren je Patient berichtet.

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin im Kombination mit AVD im vorliegenden Anwendungsgebiet werden Endpunkte der im SGB V § 35b und der Arzneimittelnutzenbewertungs-Verordnung (AM-NutzenV) genannten patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit anhand der Ergebnisse der zulassungskonformen Population der ECHELON-1-Studie verwendet (siehe Tabelle 4-4) (4, 5, 14).

Tabelle 4-4: Patientenrelevante Endpunkte, die für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet E herangezogen werden

Endpunktkategorie	Endpunkte
Mortalität	Gesamtüberleben (OS)
Morbidität	Therapieversagen* Progressionsfreies Überleben (PFS) Vollständige Remission (CR) Ereignisfreies Überleben (EFS) Krankheitsfreies Überleben (DFS) Objektive Ansprechrates (ORR) Dauer des Ansprechens (DOR) Dauer der vollständigen Remission (DOCR) Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT) Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie (TTSNT) Symptome (EORTC QLQ-C30-Symptomskalen) Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)
Lebensqualität	EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen/ allgemeiner Gesundheitsstatus/QoL-Skala)
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse (UE) Unerwünschte Ereignisse, NCI CTCAE Grad 3 oder höher Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
<p>* Wurde in der Studie ECHELON-1 als modifiziertes progressionsfreies Überleben (mPFS) erhoben EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; QLQ-C30: Lebensqualitätsfragebogen C30; VAS: Visuelle Analog-Skala Quellen: Millennium 2017; Takeda 2018 (14, 15)</p>	

Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der Endpunkte

Brentuximab Vedotin in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD) ist eine neue Option für bislang unbehandelte erwachsene Patienten mit einem CD30+ Hodgkin-

Lymphom im Stadium IV. Die ECHELON-1-Studie zeigte in der zulassungskonformen Population (Patienten mit klassischem Hodgkin Lymphom im Stadium IV) unter Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD (Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin) im Vergleich zur Behandlung mit ABVD (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) eine signifikante Reduktion des Risikos für ein Therapieversagen sowie signifikante Verbesserungen von Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben gemäß Prüfarztbeurteilung (PFS), krankheitsfreiem Überleben (DFS), der Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT) exklusive Bestrahlung und der Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie (TTSNT).

Die Behandlung des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms erfolgte in der Studie ECHELON-1 mit kurativer Intention. Die sich daraus für die frühe Nutzenbewertung ergebende Problematik des Nachweises einer Heilung onkologischer Erkrankungen wurde kürzlich im Rahmen der Bewertung von Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) erstmalig im Rahmen eines AMNOG-Verfahrens diskutiert (16). Das IQWiG stellte in seiner Nutzenbewertung zu Pertuzumab fest, dass in dieser Situation „ein Rezidiv, das im Rahmen von regulären Nachuntersuchungen entdeckt wird, ein patientenrelevantes Ereignis darstellt. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war.“ (16) Dieser Auffassung folgte der G-BA in seiner Entscheidung zum Zusatznutzen von Pertuzumab im Anwendungsgebiet „Brustkrebs, adjuvante Behandlung“ (17).

Der Therapieablauf bislang unbehandelter Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom unterscheidet sich von einer adjuvanten Therapie solider Tumore: Die Chemotherapie stellt die primäre Tumor-Therapie dar, es erfolgt keine operative Tumoresektion wie bei soliden Tumoren. Die randomisiert zugeteilte Therapie wurde in der Studie ECHELON-1 deshalb nicht während der vollständigen Remission nach operativer Therapie wie es bei adjuvanter Behandlung regelhaft der Fall ist, sondern im Stadium der vollen Tumormanifestation eingeleitet. Diese unterschiedliche Situation hat Konsequenzen für die frühe Nutzenbewertung: Neben dem Auftreten eines Rezidivs bedeutet auch ein unvollständiges Ansprechen (d.h. kein Erreichen einer Vollremission [Entsprechung bei der operativen Primärtherapie solider Tumore: keine R0-Resektion möglich]), dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Deshalb stellt das unvollständige Ansprechen und das damit einhergehende Erfordernis einer weiteren antineoplastischen Therapie bei der kurativ intendierten primären Hodgkin-Lymphom-Behandlung ebenfalls ein patientenrelevantes Ereignis dar.

Mortalität

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

Patientenrelevanz: Dem Gesamtüberleben kommt aus Patientensicht die höchste Bedeutung zu. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ist unmittelbar gegeben.

Operationalisierung/Validität: Das Gesamtüberleben ist der sekundäre Haupt-Endpunkt der ECHELON-1-Studie. Alle Todesfälle werden während der Behandlungsperiode und während

der folgenden Nachbeobachtung bis zum Ende der Studie erfasst. Patienten ohne dokumentierten Tod werden zum letzten bekannten Überlebens-Zeitpunkt zensiert. Der Endpunkt ist objektiv feststellbar und wurde entsprechend der Studienmethodik valide dokumentiert. Die Erfassung des Endpunktes erfolgt durch den Prüfarzt. Der Zeitpunkt des Datenschnittes für die präsentierte Analyse war der 20. April 2017.

Bei der präsentierten Analyse handelt es sich um die erste, gemäß SAP geplante OS-Analyse zum Zeitpunkt der finalen mPFS-Analyse. Eine zweite, finale OS-Analyse ist nach dem Auftreten von 112 Todesfällen geplant.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben werden in Tabelle 4-15 präsentiert.

Morbidität

Endpunkt: Therapieversagen

Patientenrelevanz: Das „Therapieversagen“ wurde im Rahmen der Studie ECHELON-1 als modifiziertes progressionsfreies Überleben (mPFS) erhoben. Das Therapieversagen setzt sich aus den drei Komponenten Tod jeder Ursache, Progression gemäß IRF sowie IRF-bestätigtes unvollständiges Ansprechen (kein CR) nach planmäßigem Abschluss der Erstlinienbehandlung plus Notwendigkeit einer anschließenden antineoplastischen Chemo- oder Strahlentherapie zusammen. Alle drei Komponenten repräsentieren das Versagen der kurativen Erstlinienbehandlung im Hinblick auf „Heilung“, das allgemein akzeptierte Behandlungsziel für Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom (18, 19). Das Auftreten eines Therapieversagen-Ereignisses bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz der Erstlinientherapie nicht erfolgreich war. Die Prognose der Patienten bezüglich des weiteren Krankheitsverlaufs verschlechtert sich deutlich und führt zum Übergang der Patienten aus der kurativen in die palliative Behandlungssituation.

Der Endpunkt Therapieversagen bildet den Effekt der Erstlinienbehandlung des klassischen Hodgkin-Lymphoms Stadium IV (A+AVD bzw. ABVD) unabhängig von Verzerrungen durch Folgetherapien ab. Die Abgrenzung von Folgetherapie-Effekten ist im Rahmen der Nutzenbewertung besonders relevant, da es hier um die spezielle Bewertung des Zusatznutzens eines bestimmten neuen Wirkstoffs, in diesem Fall Brentuximab Vedotin plus AVD, im Vergleich zu einer anderen Therapie (Vergleichstherapie) geht. Die geforderte Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens einer neuen Therapie ist nur dann mit ausreichender Sicherheit möglich, wenn es gelingt, den Effekt der zu bewertenden neuen Therapie unabhängig von Verzerrungen durch weitere, folgende Therapien darzustellen und zu analysieren.

Im Setting der HL-Erstlinienbehandlung stellt das Therapieversagen anders als z. B. das PFS im palliativen Setting keinen Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben dar, sondern repräsentiert das Verfehlen des Therapieziels „Heilung“ durch die untersuchte Therapie unmittelbar und direkt, soweit das zum Zeitpunkt des Endes der Erstlinienbehandlung und während der folgenden Nachbeobachtung erfassbar und beurteilbar ist. Das impliziert auch

die Anwendung apparativer Untersuchungen wie CT, PET und PET/CT, um eine tatsächliche Krankheitsfreiheit mit größtmöglicher Sicherheit entsprechend dem aktuellen Stand der Medizin nachzuweisen. Eine reine Freiheit des Patienten von aktuellen Symptomen und Beschwerden, den üblichen im Nutzbewertungsverfahren analysierten Morbiditätsparametern, ist eine notwendige aber keine hinreichende Bedingung für das Vorliegen einer Heilung, da spätere Rezidive nicht ausgeschlossen werden können. Die Anwendung apparativer Verfahren wie z. B. der Positronen-Emissionstomographie (PET) ermöglicht dagegen eine Abschätzung des Rezidivrisikos aktuell symptomfreier Patienten und damit eine valide Beurteilung des Hodgkin-Lymphom-assoziierten Gesundheitsstatus des Patienten. Die Bedeutung des PET-Befundes für die Behandlung und Prognose von Patienten mit Hodgkin-Lymphom wurde erst kürzlich auch vom G-BA anerkannt, indem der G-BA die PET bzw. PET/CT zum initialen HL-Staging bei Krankenhausbehandlung und bei fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphomen zum Interim-Staging (Stadienzuordnung nach Vorbehandlung) in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen aufnahm (20, 21).

Heilung entspricht, insbesondere wenn es sich um die Heilung einer schweren, potentiell tödlichen Erkrankung wie einem fortgeschrittenen Hodgkin Lymphom im Stadium IV handelt, gemäß AM-NutzenV einer großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens und ist unmittelbar patientenrelevant. Die Patientenrelevanz der Heilung wurde in der AM-NutzenV ausdrücklich nicht nur an eine Verbesserung/Rückbildung von Symptomen geknüpft, sondern eine Heilung von einer schweren Erkrankung gilt unabhängig vom Nachweisverfahren als patientenrelevant (4). Wichtig ist lediglich der Nachweis der Heilung. Die radiologische Erhebung der Endpunktkomponenten Progression und IRF-bestätigtes unvollständiges Ansprechen mittels PET kann deshalb einer Patientenrelevanz nicht entgegenstehen, da für den Nachweis einer Heilung eine reine Symptombefreiheit nicht ausreicht und weitere Untersuchungen erforderlich sind. Im Übrigen wurden bereits in früheren Verfahren vom G-BA Laborbefunde als Nachweis für eine Heilung akzeptiert und auf der Basis von reinen Laborbefunden ein Zusatznutzen abgeleitet wie z. B. der Endpunkt dauerhaftes virologisches Ansprechen (SVR) im Nutzenbewertungsverfahren zu Sofosbuvir (22). Aktuell wird die Problematik des Nachweises einer Heilung auch im Rahmen der Nutzenbewertung onkologischer Therapien diskutiert (Nutzenbewertung Pertuzumab, neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung, Nutzenbewertung Gemtuzumab Ozogamicin (16, 23)).

Die Patientenrelevanz der Komponente Tod ist unmittelbar gegeben. Die zweite Komponente Progression gemäß IRF-Beurteilung kann ebenfalls als unmittelbar patientenrelevant angesehen werden, da das Therapieziel Heilung verfehlt wurde. Außerdem erfordert ein Rezidiv/Progress weitere Folgetherapien, gemäß der Empfehlungen der S3-Leitlinie der AWMF „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin-Lymphoms bei erwachsenen Patienten“ in der Regel eine Hochdosismotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (19). Rezidiv/Progress haben also erhebliche patientenrelevante Konsequenzen. Die dritte Komponente „IRF-bestätigtes unvollständiges Ansprechen (kein CR) nach planmäßigem Abschluss der Erstlinienbehandlung plus Notwendigkeit einer anschließenden antineoplastischen Chemo- oder Strahlentherapie“ steht ebenfalls für das Verfehlen des

Therapieziels Heilung. Ein unvollständiges Ansprechen gemäß PET/CT-Befund bedeutet das Vorhandensein von aktivem Tumorgewebe, das schnell einer weiteren, mit Nebenwirkungen behafteten Therapie bedarf, um Rezidive zu verhindern. Selbst wenn die Folgetherapie (Bestrahlung, Chemotherapie oder autologe Stammzelltransplantation) effektiv eine künftige Progression verhindern kann, stellt diese Situation dennoch ein Versagen der Erstlinienbehandlung dar und bedeutet für den Patienten das Erdulden weiterer, zum Teil invasiver, belastender und mit erheblichen Nebenwirkungen einhergehender Therapien.

Laut aktuellen Kriterien für das Ansprechen von Lymphomen (LUGANO-Kriterien) ist ein komplettes metabolisches Ansprechen gemäß PET/CT-Befund mit einer vollständigen Remission (CR) gleichzusetzen (24). Die hohe Einstufung der prädiktiven Bedeutung des PET-Befundes für die Prognose und die Korrelation zwischen PET-Befund und Heilung beruht auf den Ergebnissen aktueller klinischer Studien, die bei Patienten mit frühem oder fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom einen negativen prädiktiven Wert von 95 % bis 100 % und einen positiven prädiktiven Wert von mehr als 90 % berichteten (25, 26). Die offene, randomisierte Parallelgruppenstudie HD15 der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe zeigte, dass Patienten mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem Hodgkin Lymphom und positivem PET/CT-Befund nach Abschluss der Erstlinienbehandlung unabhängig von der Folgetherapie eine schlechtere Prognose haben als Patienten mit negativem PET/CT-Befund (25). In dieser Studie hatten nach der Erstlinienbehandlung 739 Patienten eine $\geq 2,5$ cm große persistierende Residual-Masse. Bei 529 der 739 Patienten war der entsprechende PET/CT-Befund negativ. Lediglich 24 dieser 529 PET/CT-negativen Patienten entwickelten innerhalb der nächsten 12 Monate eine Progression. Weitere 7 Patienten mit anschließender Bestrahlung entgegen der Studienempfehlung wurden im Sinne einer konservativen Betrachtung ebenfalls als Therapieversager gewertet (insgesamt 31 Versager bei 529 Patienten). Das ergab eine Nicht-Versagens-Rate der PET-negativen Patienten von 94,1 % nach 12 Monaten (95 % KI: 92,1-96,1). Im Gegensatz dazu hatten 20 der 182 PET/CT-positiven Patienten innerhalb von 12 Monaten ein Progressionsereignis (Progression: n=18; frühes Rezidiv: n=2). Das progressionsfreie Überleben der PET/CT-negativen Patienten betrug nach 48 Monaten 92,6 % im Vergleich zu 86,2 % bei PET/CT-positiven Patienten. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,022$).

Den Zusammenhang zwischen PET-Befund nach Therapieende und Prognose zeigte auch eine retrospektive Analyse des Massachusetts General Hospitals bei 96 Patienten mit frühem Hodgkin Lymphom (88 % Stadium II) und ABVD-Behandlung mit oder ohne Bestrahlung (27). 83 Patienten hatten bei Behandlungsende einen negativen PET-Befund, bei 13 Patienten war der PET-Befund positiv. Zwischen dem PET-Befund und dem Behandlungsergebnis bestanden enge Korrelationen. Nach 4 Jahren Nachbeobachtung betrug die PFS-Rate der Patienten mit negativem PET-Befund 94 % im Vergleich zu 54 % bei PET-positiven Patienten ($p<0,0001$). Das Gesamtüberleben war ebenfalls signifikant besser: 100 % der Patienten mit negativem PET-Befund waren nach 4 Jahren noch am Leben im Vergleich zu 84 % der Patienten mit einem positiven PET-Befund ($p<0,0001$).

Die revidierte Fassung der Ansprechkriterien für maligne Lymphome aus dem Jahr 2014

(LUGANO-Kriterien) stellt deshalb für den Nachweis eines vollständigen Ansprechens den PET/CT-Befund in den Vordergrund (24). Ein komplettes metabolisches Ansprechen (PET-Befund mit einem Deauville Score von 1 oder 2) wird jetzt mit einer vollständigen Remission gleichgesetzt. Dementsprechend wurde in der Studie ECHELON-1 das Fehlen einer vollständigen Remission als PET-Befund mit einem Deauville-Score ≥ 3 definiert (9).

Operationalisierung/Validität: Das Therapieversagen gemäß IRF (in der Studie ECHELON-1 als modifiziertes progressionsfreies Überleben [mPFS] erhoben) war als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, bis zur Progression (PD) oder bis zum IRF-bestätigten unvollständigen Ansprechen (kein CR) des Patienten nach dem planmäßigem Abschluss der Erstlinienbehandlung definiert. Das IRF-bestätigte unvollständige Ansprechen wurde nur dann als Ereignis gewertet, wenn der behandelnde Arzt anschließend eine antineoplastische Folgetherapie (Chemo- oder Strahlentherapie) einleitete. Der Endpunkt wurde gemäß der revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome nach Cheson et al. (2007) dokumentiert (10). Der Endpunkt wurde durch ein für die Behandlungsallokation verblindetes unabhängiges Prüfkomitee (IRF) erhoben.

Das Therapieversagen wurde innerhalb des Studienzeitraums durch patientenindividuell ausgewählte antineoplastische Folgetherapien nicht beeinflusst und ließ sich verzerrungsfrei erheben. Die Erfassung erfolgte gemäß der Studienmethodik in der ITT-Population durch ein unabhängiges Prüfkomitee, das für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet war, und kann als valide angesehen werden. Der Datenschnitt erfolgte am 20. April 2017.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes „Therapieversagen“ werden in Tabelle 4-21 präsentiert.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

Patientenrelevanz: Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ setzt sich aus den Komponenten Tod jeder Ursache und Progression zusammen. Die Patientenrelevanz der Komponente Tod ist unmittelbar gegeben. Eine Progression ist im Setting eines auf Heilung ausgerichteten kurativen Therapieansatzes ebenfalls als unmittelbar patientenrelevant anzusehen, da die Progression in einem solchen Fall nicht als Surrogat für Überleben zu werten ist und sondern unmittelbar und direkt den Misserfolg der Behandlung (keine Heilung) repräsentiert. Außerdem erfordert ein Rezidiv/Progress weitere Folgetherapien, gemäß der Empfehlungen der S3-Leitlinie der AWMF „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin-Lymphoms bei erwachsenen Patienten“ handelt es sich in der Regel um eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation (19). Rezidiv/Progress haben also erhebliche patientenrelevante Konsequenzen.

Operationalisierung/Validität: Das PFS war als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, oder bis zur Progression (PD) gemäß IRF definiert. Der Endpunkt wurde gemäß der revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome nach Cheson et al. (2007) dokumentiert (10). Das PFS wird innerhalb des Studienzeitraums durch patientenindividuell ausgewählte antineoplastische Folgetherapien nicht beeinflusst.

Bei Patienten mit Therapieversagens- (mPFS)-Ereignis waren laut Prüfplan danach keine weiteren Erhebungen von Ansprechen/Progression durch das IRF mehr vorgesehen. Bei Patienten mit IRF-bestätigtem unvollständigem Ansprechen und Einleitung einer antineoplastischen Folgetherapie erfasste deshalb die IRF-Analyse keine Progressionen, die nach einem mPFS-Ereignis auftraten. Bei der Analyse des PFS gemäß Prüfarztanalyse waren solche Zensierungsregelungen nicht erforderlich, da auch Prüfarztdokumentationen nach einem mPFS-Ereignis berücksichtigt werden konnten. Das PFS gemäß Prüfarztbeurteilung erfasste die Progressionsereignisse deshalb vollständiger und kann als valider angesehen werden als die PFS-Analyse gemäß IRF. Die Erfassung des PFS wurde gemäß der Studienmethodik in der ITT-Population durchgeführt. Der Datenschnitt erfolgte am 20. April 2017.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS) werden in Tabelle 4-26 präsentiert.

Endpunkt: Vollständige Remission (CR)

Patientenrelevanz: Eine vollständige Remission bedeutet die komplette Rückbildung aller Symptome und Anzeichen des Hodgkin-Lymphoms, der Patient erreicht Krankheitsfreiheit. Eine anhaltende Krankheitsfreiheit (Heilung) ist das Ziel der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms. Die mit dem Endpunkt CR einhergehende Symptom- und Krankheitsfreiheit ist deshalb als unmittelbar patientenrelevant einzustufen.

Operationalisierung/Validität: Der Endpunkt war als Anteil der Patienten mit vollständiger Remission (CR) entsprechend der Ansprechkriterien für maligne Lymphome nach Cheson et al. (2007) gemäß IRF definiert (10). Die Kriterien umfassen (1) das Verschwinden aller Hinweise auf die Krankheit, (2a) bei FDG-anreichernden oder PET-positiven Lymphomen vor der Therapie war der Nachweis einer Masse zulässig, wenn der PET-Befund negativ war, (2b) bei variabler FDG-Anreicherung oder PET-Negativität vor der Therapie war die Regression zu Normalgröße im CT gefordert, (3) Leber/Milz nicht palpabel, Knötchen verschwunden und (4) Infiltrate mussten bei der Wiederholungsbiopsie geklärt sein (bei unklarer Morphologie: negative Immunhistochemie). In der aktualisierten Fassung von 2014 (LUGANO-Kriterien) wird bereits ein komplettes metabolisches Ansprechen (PET/CT-Befund) als vollständige Remission betrachtet (24).

Die CR wurde zu zwei verschiedenen Zeitpunkten analysiert: erstens am Ende der randomisierten Behandlung (am Ende der Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD bzw. ABVD) und zweitens am Ende der Erstlinienbehandlung (hier wurden zusätzlich zu den Patienten, die ihre randomisierte Erstlinientherapie planmäßig abschlossen auch Patienten erfasst, deren Erstlinientherapie z. B. nach Zyklus 2 wegen eines PET-Befundes mit Deauville Score 5 umgestellt wurde) jeweils gemäß IRF. Die Erfassung erfolgte gemäß der Studienmethodik in der ITT-Population und kann als valide angesehen werden. Der Datenschnitt erfolgte am 20. April 2017.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes vollständige Remission werden in Tabelle 4-32 präsentiert.

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben (EFS)

Patientenrelevanz: Der Endpunkt „ereignisfreies Überleben“ setzt sich aus den drei Komponenten Tod, Progression entsprechend der Ansprechkriterien für maligne Lymphome gemäß Cheson et al. (2007) und vorzeitiger Behandlungsabbruch zusammen (10). Die Patientenrelevanz der Komponente Tod ist unmittelbar gegeben. Eine Progression ist im Setting einer auf Heilung ausgerichteten Therapie als unmittelbar patientenrelevant anzusehen, da die Progression hier kein Surrogat für Überleben darstellt, sondern den Misserfolg der Behandlung repräsentiert. Ein vorzeitiger Behandlungsabbruch bedeutet ebenfalls, dass mit der untersuchten Therapie das Ziel „Heilung“ nicht erreicht werden konnte. Eine Nicht-Heilung von einer schwerwiegenden Erkrankung wie einem Hodgkin-Lymphom hat unmittelbar erhebliche Konsequenzen für das weitere Leben des Patienten und ist deshalb direkt patientenrelevant.

Operationalisierung/Validität: Das ereignisfreie Überleben (EFS) ist als die Zeit von der Randomisierung bis zum Therapieversagen jeder Ursache (Krankheitsprogression, vorzeitiger Behandlungsabbruch unabhängig von der Ursache oder Tod jeder Ursache, was immer zuerst auftritt) definiert. Der Endpunkt wurde gemäß der revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome nach Cheson et al. (2007) dokumentiert (10). Die Erfassung des Endpunktes erfolgte gemäß der Studienmethodik in der ITT-Population und kann als valide angesehen werden. Der Datenschnitt erfolgte am 20. April 2017.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes ereignisfreies Überleben (EFS) werden in Tabelle 4-35 präsentiert.

Endpunkt: Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Patientenrelevanz: Die Krankheitsfreiheit hat für den Patienten eine hohe Relevanz, dauerhafte Krankheitsfreiheit und damit Heilung ist das allgemein anerkannte Ziel der Erstlinienbehandlung des klassischen Hodgkin-Lymphoms (18, 19). Entsprechend der Aussage der EMA im Scientific Advice zur ECHELON-1-Studie kann bei Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom das krankheitsfreie 5-Jahresüberleben als Äquivalent für Lymphom-Heilung angesehen werden (28). Da der Endpunkt DFS die Heilung erfassen sollte, wertete die präsentierte Analyse alle Ereignisse, die die Nicht-Heilung des Hodgkin-Lymphoms repräsentieren, d.h. neben dem Rezidiv auch der Tod aufgrund des Hodgkin-Lymphoms. Diese Endpunkt-Kombination erfüllt die G-BA-Forderung nach hinreichender Vergleichbarkeit der Endpunkt-Komponenten in Bezug auf Schweregrad und Bedeutung für den Patienten, sowohl Rezidiv als auch Tod aufgrund des Lymphoms bedeuten die Nicht-Heilung und damit das Versagen der Therapie (29). In der Niederschrift zum Beratungsgespräch „Brentuximab Vedotin zur Behandlung des fortgeschrittenen (Stadium III/IV) Hodgkin-Lymphoms“ stellte der G-BA zudem fest: „Von einem kurativen Therapieansatz ausgehend stellen Rezidive patientenrelevante Ereignisse dar“ (29). Weiter heißt es in der Niederschrift: „Rezidive können sowohl als Rezidivaten als auch über den Endpunkt „krankheitsfreies Überleben“ (DFS) abgebildet werden.“ Dieser Auffassung folgte der G-BA bereits im Pertuzumab-Nutzenbewertungsverfahren für das Anwendungsgebiet „Brustkrebs, adjuvante Behandlung“. In diesem Verfahren wurde das krankheitsfreie

Überleben als eigenständiger bewertungsrelevanter Endpunkt in die Bewertung eingeschlossen und auf der Basis der Ergebnisse zu diesem Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Pertuzumab abgeleitet (17). Im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Gemtuzumab Ozogamicin stufte der G-BA aufgrund des kurativen Therapieanspruchs Rezidive bzw. das rezidivfreie Überleben als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit der potenziellen Heilung der Erkrankung ebenfalls als patientenrelevant ein (23).

Operationalisierung/Validität: Das krankheitsfreie Überleben (DFS) ist als die Zeit ab einer vollständigen Remission (CR) bis zum Rezidiv, bis zum Tod aufgrund des Lymphoms oder bis zu akuter Toxizität der Behandlung bei Patienten mit CR definiert. Zusätzlich werden Odds Ratio, relatives Risiko und Risikodifferenz dargestellt. Die Beschränkung der Analyse-Population auf Patienten mit CR ist sachgerecht und valide, da in den „Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma“ ein CR als Voraussetzung für einen kurativen Therapieerfolg definiert wurde (10). Darauf nahm der G-BA auch in der Niederschrift zum Beratungsgespräch Bezug (29). Der Endpunkt wurde gemäß den revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome nach Cheson et al. (2007) dokumentiert (10). Die Erfassung des Endpunktes erfolgte gemäß der Studienmethodik in der Subgruppe der Patienten der ITT-Population mit vollständiger Remission (CR) und kann als valide angesehen werden. Der Datenschnitt erfolgte am 20. April 2017.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes krankheitsfreies Überleben (DFS) werden in Tabelle 4-39 präsentiert.

Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR)

Patientenrelevanz: Der Endpunkt objektive Ansprechrate (ORR) setzt sich aus den Komponenten vollständige Remission (CR) und Teilremission (PR) zusammen. Die Patientenrelevanz des Endpunktes ergibt sich aus der Tatsache, dass ein Ansprechen auf die Therapie Grundvoraussetzung für einen Therapieerfolg ist. Patienten ohne ORR können als Therapieversager eingestuft werden.

Operationalisierung/Validität: Das ORR war als die Summe der Raten von CR und PR gemäß IRF definiert. Der Endpunkt wurde gemäß der revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome nach Cheson et al. (2007) dokumentiert (10). Die Erfassung des Endpunktes erfolgte gemäß der Studienmethodik in der ITT-Population durch das IRF und kann als valide angesehen werden. Der Datenschnitt erfolgte am 20. April 2017.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes objektive Ansprechrate (ORR) werden in Tabelle 4-45 präsentiert.

Endpunkt: Dauer des Ansprechens (DOR)

Patientenrelevanz: Die Dauer des Ansprechens erlaubt eine Beurteilung der Patientenrelevanz des Ansprechens/Remission. Eine Remission bedeutet für Patienten, dass die Krankheit nicht fortschreitet und ist deshalb relevant.

Operationalisierung/Validität: Die Dauer des Ansprechens ist als die Zeit ab der ersten Dokumentation eines objektiven Ansprechens (OR) d.h. CR oder PR bis zur Progression der Erkrankung bei Patienten mit bestätigtem Ansprechen definiert. Der Endpunkt wurde gemäß der revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome nach Cheson et al. (2007) dokumentiert (10). Die Erfassung des Endpunktes erfolgte gemäß der Studienmethodik bei den Patienten der ITT-Population mit objektivem Ansprechen durch das IRF und kann als valide angesehen werden. Der Datenschnitt erfolgte am 20. April 2017.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes Dauer des Ansprechens (DOR) werden in Tabelle 4-49 präsentiert.

Endpunkt: Dauer der vollständigen Remission (DOCR)

Patientenrelevanz: Die Dauer der vollständigen Remission erlaubt eine Beurteilung der Patientenrelevanz der Remission. Je länger eine vollständige Remission anhält, desto relevanter ist sie für den Patienten. Langanhaltende, dauerhafte vollständige Remissionen haben eine sehr hohe Patientenrelevanz. Die CR wird in den „Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma“ als Voraussetzung für einen kurativen Therapieausgang beschrieben (10).

Operationalisierung/Validität: Die Dauer der vollständigen Remission ist als die Zeit ab der ersten Dokumentation einer vollständigen Remission (CR) bis zum Rezidiv der Erkrankung bei Patienten mit CR definiert. Der Endpunkt wurde gemäß der revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome nach Cheson et al. (2007) dokumentiert (10). Die Erfassung des Endpunktes erfolgte gemäß der Studienmethodik bei den Patienten der ITT-Population, die eine vollständige Remission erreichten, durch das IRF und kann als valide angesehen werden. Der Datenschnitt erfolgte am 20. April 2017.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes Dauer der vollständigen Remission werden in Tabelle 4-53 präsentiert.

Endpunkt: Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT)

Patientenrelevanz: Die Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie erlaubt eine Beurteilung des Effektes der Erstlinientherapie in Bezug auf das Therapieziel „Heilung“. Die Notwendigkeit einer weiteren antineoplastischen Behandlung bedeutet, dass die Erstlinienbehandlung nicht erfolgreich gewesen ist und das Hodgkin-Lymphom nicht beseitigt wurde. Außerdem stellt eine weitere antineoplastische Therapie eine erhebliche, mit Nebenwirkungen verbundene Belastung des Patienten dar.

Operationalisierung/Validität: Die Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie war definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zur Einleitung einer weiteren antineoplastischen Therapie. Der Endpunkt wurde auf zwei verschiedene Weisen erhoben, unter Einschluss einer folgenden Strahlentherapie und unter Ausschluss einer folgenden Strahlentherapie (d.h. unter ausschließlicher Berücksichtigung von Chemotherapie). Da in Deutschland eine evtl. erforderliche zusätzliche Strahlentherapie (bei Patienten mit Resttumor nach Chemotherapie) basierend auf den Ergebnissen der Studien HD12 und HD15 als Bestandteil der

Erstlinientherapie angesehen wird, entspricht die Operationalisierung dieses Endpunkts exklusive Strahlentherapie dem deutschen Versorgungskontext (19, 30, 31). Die Erfassung des Endpunktes erfolgte gemäß der Studienmethodik in der ITT-Population und kann als valide angesehen werden. Der Datenschnitt erfolgte am 20. April 2017.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie werden in Tabelle 4-57 präsentiert.

Endpunkt: Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie (TTSNT)

Patientenrelevanz: Die Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie erlaubt eine Beurteilung des Effektes der Erstlinientherapie in Bezug auf das Therapieziel „Heilung“. Der Endpunkt erfasst zusätzlich Patienten mit weiterer/erneuter Behandlungsnotwendigkeit nach Bestrahlung im Anschluss an die Erstlinientherapie. Das ist von besonderer Patientenrelevanz, da bei diesen Patienten von einem Versagen der Erstlinientherapie insgesamt auszugehen ist. Diese Patienten können in der Regel nicht mehr kurativ behandelt werden, stehen vor dem Übergang in die palliative Situation und benötigen weitere, sehr belastende Therapien. Gemäß S3-Leitlinie der AWMF „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin-Lymphoms bei erwachsenen Patienten“ wird für Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Hodgkin-Lymphom in der Regel eine Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation empfohlen (19).

Operationalisierung/Validität: Die Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Therapie war definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zur Einleitung einer zweiten antineoplastischen Folgetherapie. Da in Deutschland eine evtl. erforderliche zusätzliche Strahlentherapie als Bestandteil der Erstlinientherapie angesehen wird, berücksichtigt die Operationalisierung dieses Endpunkts den deutschen Versorgungskontext in besonderer Weise. Die Erfassung des Endpunktes erfolgte in der ITT-Population und kann als valide angesehen werden. Der Datenschnitt erfolgte am 20. April 2017.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie werden in Tabelle 4-57 präsentiert.

Endpunkt: Symptome

Patientenrelevanz: Die Symptome wurden mit dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen (Symptomskalen) erfasst. Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen ist in der Onkologie etabliert und wurde vom G-BA bereits in früheren Verfahren akzeptiert. Die Symptomatik von Hodgkin Lymphom-Patienten kann als unmittelbar patientenrelevant angesehen werden.

Da die Behandlung mit kurativer Intention erfolgte, kann nicht über den gesamten Beobachtungszeitraum von einer progredienten Verschlechterung der Symptomatik ausgegangen werden (siehe auch IQWiG-Nutzenbewertung Pertuzumab - Brustkrebs, adjuvante Behandlung (16)). In dieser Situation ist es, so das IQWiG, sinnvoll die Therapiephase und die Follow-up Phase getrennt zu betrachten. Die vorliegende Nutzenbewertung stellt deshalb neben den Auswertungen während der Behandlungsperiode auch die Symptomatik während der Nachbeobachtung dar.

Operationalisierung/Validität: Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen enthält 30 Fragen, die fünf funktionellen Skalen (kognitive Funktion, emotionale Funktion, physische Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen) und sechs Einzelsymptomen (Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö, Dyspnoe, finanzielle Schwierigkeiten, Schlaflosigkeit) zugeordnet werden. Hinzu kommt eine Skala für den allgemeinen Gesundheitsstatus/QoL. Jede der 30 Fragen wird nur in einer Skala berücksichtigt.

Die Symptom-Skalen beantworten die Patienten anhand einer vierstufigen Skala: „Überhaupt nicht“ = 1 Punkt, „Wenig“ = 2 Punkte, „Mäßig“ = 3 Punkte; „Sehr“ = 4 Punkte. Höhere Werte von Symptomskalen bedeuten eine stärkere Symptomatik (32). Die Ergebnisse der Funktionsskalen und der Skala für den allgemeinen Gesundheitsstatus/QoL werden in der Nutzenkategorie Lebensqualität dargestellt.

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde bei jeder Visite und bei jeder Nachbeobachtungsuntersuchung vor Durchführung irgendeiner weiteren Studienprozedur vom Patienten selbst ausgefüllt. Der Erhebung wurde gemäß der Studienmethodik durchgeführt und kann als valide angesehen werden. Der Datenschnitt erfolgte am 20. April 2017.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunkts Symptome werden in Tabelle 4-60 präsentiert.

Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Patientenrelevanz: Der EQ-5D VAS ist ein allgemein akzeptiertes generisches Instrument zur Beurteilung des Gesundheitszustands durch den Patienten selbst. Der Gesundheitszustand hat für Patienten, die an einer schweren Krankheit leiden, eine große Bedeutung und kann deshalb als unmittelbar patientenrelevant angesehen werden.

Operationalisierung/Validität: Der EQ-5D ist ein allgemeiner, krankheitsübergreifender, standardisierter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität. Er besteht aus zwei Teilbereichen: einem Fragebogen (EQ-5D-3L-Fragebogen) und einer visuellen Analogskala (Visual Analogue Scale, VAS) (33). Mit dem Fragebogen beurteilen die Patienten ihre Lebensqualität anhand der fünf Dimensionen Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, die Fähigkeit, alltägliche Tätigkeiten durchzuführen, Schmerzen/körperliche Beschwerden sowie Angst/Niedergeschlagenheit. Zusätzlich stufen sie auf der VAS ihren Gesundheitszustand ein.

Die Erfassung des Endpunktes erfolgte gemäß der Studienmethodik in der ITT-Population und kann als valide angesehen werden. Der Datenschnitt erfolgte am 20. April 2017.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) werden in Tabelle 4-72 präsentiert.

Lebensqualität

Endpunkt: EORTC QLQ-C30 Lebensqualität/Funktionsskalen

Patientenrelevanz: Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen erfasst die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Krebs-Patienten. Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen ist in der Onkologie etabliert und wurde vom G-BA bereits in früheren Verfahren akzeptiert. Die Lebensqualität von Hodgkin Lymphom-Patienten kann als unmittelbar patientenrelevant angesehen werden.

Da die Behandlung mit kurativer Intention erfolgte, kann nicht über den gesamten Beobachtungszeitraum von einer progredienten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausgegangen werden (siehe auch IQWiG-Nutzenbewertung Pertuzumab - Brustkrebs, adjuvante Behandlung (16)). In dieser Situation ist es, so das IQWiG, sinnvoll die Therapiephase und die Follow-up Phase getrennt zu betrachten. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden deshalb neben den Auswertungen während der Behandlungsperiode auch EORTC QLQ-C30-Ergebnisse während der Nachbeobachtung dargestellt.

Operationalisierung/Validität: Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen enthält 30 Fragen, die fünf funktionellen Skalen (kognitive Funktion, emotionale Funktion, physische Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen) und sechs Einzelsymptomen (Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö, Dyspnoe, finanzielle Schwierigkeiten, Schlaflosigkeit) zugeordnet werden. Hinzu kommt eine Skala für den allgemeinen Gesundheitsstatus/QoL. Jede der 30 Fragen wird nur in einer Skala berücksichtigt.

Die Fragen zu funktionellen Skalen beantworten die Patienten anhand einer vierstufigen Skala: „Überhaupt nicht“ = 1 Punkt, „Wenig“ = 2 Punkte, „Mäßig“ = 3 Punkte; „Sehr“ = 4 Punkte. Den allgemeinen Gesundheitsstatus/QoL bewerten die Patienten auf einer siebenstufigen Skala, die von „sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“ reicht. „Sehr schlecht“ wird mit einem Punkt bewertet, „ausgezeichnet“ mit 7 Punkten. Höhere Werte für funktionelle Skalen/allgemeiner Gesundheitsstatus/QoL bedeuten eine bessere Funktion/Lebensqualität (32). Die Ergebnisse der Symptomskalen werden in der Nutzenkategorie Morbidität (Symptome) dargestellt.

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde bei jeder Visite und bei jeder Nachbeobachtungsuntersuchung vor Durchführung irgendeiner weiteren Studienprozedur vom Patienten selbst ausgefüllt. Der Erhebung wurde gemäß der Studienmethodik durchgeführt und kann als valide angesehen werden. Der Datenschnitt erfolgte am 20. April 2017.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes EORTC QLQ-C30 werden in Tabelle 4-76 präsentiert.

Endpunkte: Facit-Dyspnea 10

Patientenrelevanz: Der Fragebogen erfasst die Dyspnoe-assoziierte Lebensqualität. Er wurde jedoch anhand von Patienten mit COPD entwickelt und es liegen keine Studien zur

Übertragbarkeit auf Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom vor. Die Validität des FACIT-Dyspnea 10 ist deshalb, so die Beurteilung des G-BA, für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht abschließend beurteilbar (29). Außerdem liegen keine Informationen zur Änderungssensitivität und zur MID vor. Da die vom G-BA im Beratungsgespräch definierten Anforderungen für eine Anerkennung dieses Endpunkts als patientenrelevant (Nachweis der Validität bei Hodgkin-Lymphom, Vorlage von Belegen für die klinische Relevanz, validierte Responsekriterien) nicht erfüllt werden können, wird auf eine Darstellung des Facit-Dyspnea 10 verzichtet (29).

Endpunkt: FACT/GOG-Ntx

Patientenrelevanz: Der FACT/GOG-Ntx-Fragebogen, eine Subskala des FACIT-Fragebogens, erfasst gezielt Symptome einer Neurotoxizität. Allerdings liegen keine Informationen zu Änderungssensitivität, zum MID und zu den Kriterien und Einflussfaktoren für die Auswahl der Einzelpunkte vor. Da der FACT/GOG-Ntx außerdem ausschließlich bei Chemotherapie-naiven Frauen untersucht wurde, lässt sich die Validität für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht abschließend beurteilen, so der G-BA im Beratungsgespräch (29). Da die vom G-BA im Beratungsgespräch definierten Anforderungen für eine Anerkennung dieses Endpunkts als patientenrelevant (Nachweis der Validität bei fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom, Vorlage von Belegen für die klinische Relevanz, validierte Responsekriterien) nicht erfüllt werden können, wird auf eine Darstellung des FACT/GOG-Ntx verzichtet (29).

Sicherheit

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)

Patientenrelevanz: Alle Arzneimittel üben neben erwünschten auch unerwünschte Wirkungen auf den menschlichen Körper aus. Die Bedeutung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist dabei abhängig von ihrer Schwere, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung. Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen kann zu einer Verkürzung der Lebenserwartung, Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität führen, wodurch diese direkten Einfluss auf den Patienten ausüben und als patientenrelevant betrachtet werden.

Operationalisierung/Validität: Im Rahmen der Sicherheitsdokumentation wurde die Anzahl aller unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, der unerwünschten Ereignis-

nisse, die zum Therapieabbruch führten, und der unerwünschten Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 erfasst. Das Auftreten dieser Ereignisse wurde durch das Studienpersonal oder den Prüfarzt kontinuierlich erfragt oder durch die Studienteilnehmer spontan berichtet. Unerwünschte Ereignisse wurden nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 19 kodiert und der Schweregrad unerwünschter Ereignisse wurde

anhand der Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03 eingestuft (34).

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfolgte gemäß der Studienmethodik und kann als valide angesehen werden. Der Datenschnitt erfolgte am 20. April 2017.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse werden in Tabelle 4-85 präsentiert.

Angaben zu statistischen Methoden

Das zu bewertende Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin lautet: Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD) (5). Diese zugelassene und für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation (sog. zulassungskonforme Population) unterscheidet sich von der Gesamtpopulation der Studie ECHELON-1 (bislang unbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom im Stadium III/IV) und stellt somit nur einen Teil der Population der Studie ECHELON-1 dar.

Daher wurden die Ergebnisse der Studie ECHELON-1 post-hoc auf Basis der zulassungskonformen Population für die im vorliegenden Nutzendossier eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte ausgewertet. Die Auswertungen der Endpunkte wurden analog zu den ursprünglichen Analysen in der Studie ECHELON-1 durchgeführt. Cox-Regressions-Modelle wurden nicht stratifiziert berechnet, um Verzerrungen durch kleine Strata zu vermeiden. Sofern nötig, wurden für dichotome Endpunkte zusätzlich die gemäß Dossievorlage geforderten Effektmaße (Odds Ratio, Relatives Risiko, Risikodifferenzen) berechnet.

Die im Ergebnisteil des vorliegenden Nutzendossiers dargestellten Ergebnisse entstammen dieser post-hoc Analyse und wurden in Modul 5 abgelegt (14).

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da in den Literaturrecherchen zu Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet „ADCETRIS[®] ist indiziert für erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1)“ nur eine relevante RCT identifiziert wurde, wurden im vorliegenden Dossier keine Meta-Analysen durchgeführt.

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden keine Sensitivitätsanalysen dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Im vorliegenden Dossier besteht keine Verpflichtung, Subgruppenanalysen darzustellen, da es sich bei Brentuximab Vedotin um ein Orphan Drug handelt. Wegen der Bedeutung des Alters für die Therapiewahl bei bislang unbehandelten Patienten mit Hodgkin-Lymphom im Stadium IV werden jedoch für die Endpunkte Gesamtüberleben, Therapieversagen und unerwünschte Ereignisse (UE) Ergebnisse für die Subgruppen älterer Patienten (≥ 60 Jahre; ≥ 65 Jahre) präsentiert.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

In diesem Nutzendossier werden keine indirekten Vergleiche präsentiert.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
ECHELON-1	ja	ja	Rekrutierung und Behandlung abgeschlossen; Nachbeobachtung für OS läuft	Behandlungsdauer: 6 Monate Nachbeobachtung bis zu 112 OS-Ereignissen Geschätzte Dauer: 7 Jahre	A+AVD ABVD
NCT01569204	nein	ja	abgeschlossen	5 Jahre plus 2 Monate	BrECAPP BrECADD
HD 21 NCT02661503	nein	ja	laufend	Voraussichtlich 7-8 Jahre	BrECADD BEACOPP
A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; BrECADD: Brentuximab Vedotin plus Etoposid, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Dexamethason, Dacarbazin; BrECAPP: Brentuximab Vedotin plus Etoposid, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison, Procarbazin; OS: Gesamtüberleben					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 15.01.2019

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NCT01569204	Intervention entspricht nicht dem zu bewertenden Arzneimittel.
NCT02661503	Intervention entspricht nicht dem zu bewertenden Arzneimittel.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem

Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

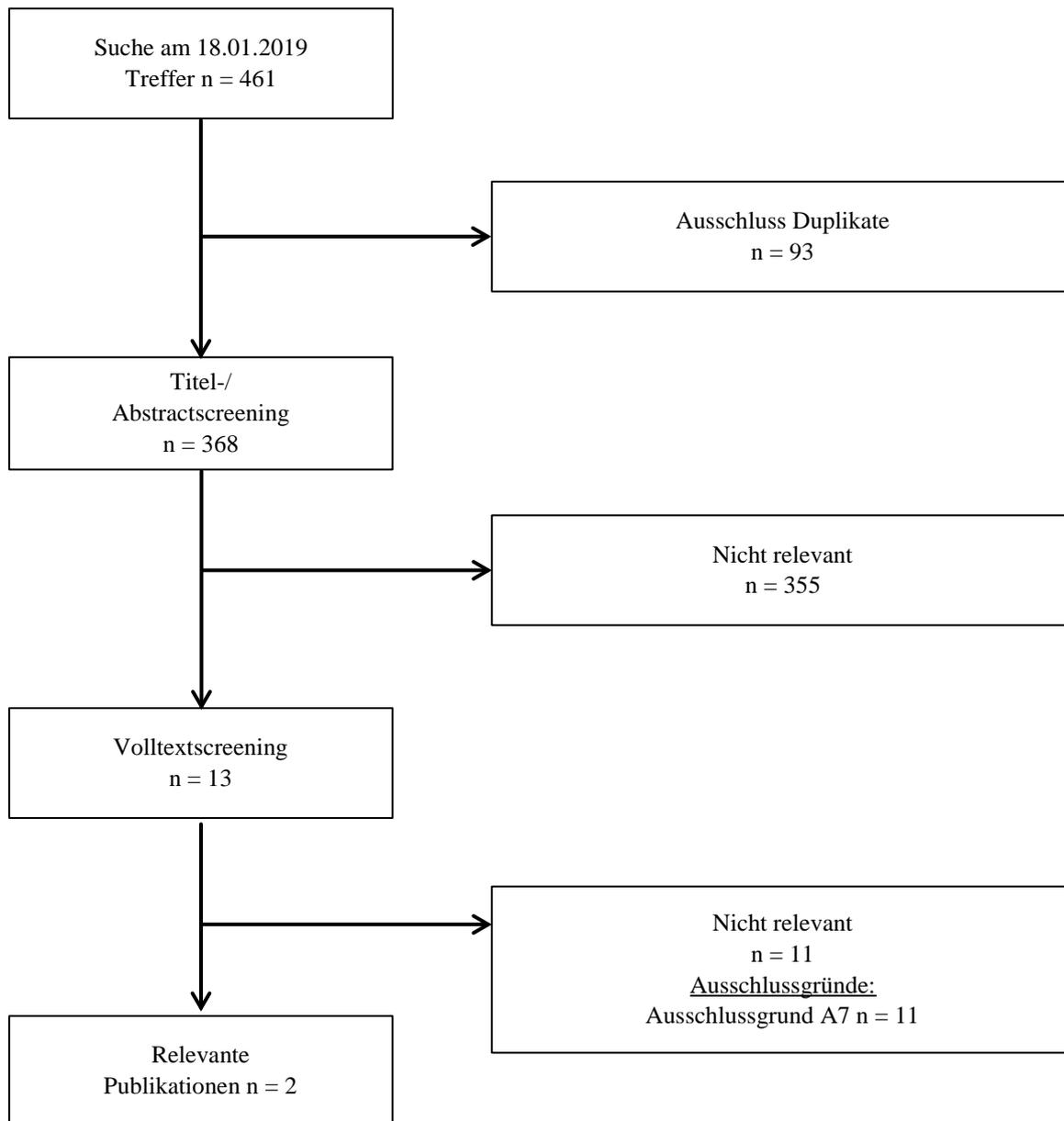


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifikation relevanter Primärpublikationen erfolgte am 18.01.2019. Die Suchstrategie ist in Anhang 4-A beschrieben und erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 beschriebene Fragestellung.

Die Suche in MEDLINE®, EMBASE® und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials ergab insgesamt 461 Treffer. Hiervon wurden 93 Treffer als Duplikat identifiziert und ausgeschlossen. Die verbleibenden 368 Treffer wurden unter Berücksichtigung der in Tabelle 4-3 genannten Ein- und Ausschlusskriterien anhand von Titel und Abstract gesichtet. 355 Treffer wurden als nicht relevant ausgeschlossen. Nach der Volltextsuchung wurden 11 Publikationen ausgeschlossen, da der Publikationstyp nicht den Einschlusskriterien

entsprach (siehe Anhang 4-C). Zwei Publikationen zur ECHELON-1-Studie wurden als relevant eingestuft (1, 35).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
ECHELON-1	clinicaltrials.gov NCT01712490 (36) clinicaltrialsregister.eu 2011-005450-60 (37) <u>ICTRP</u> NCT01712490 (38)	ja	nein	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 15.01.2019

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
ECHELON-1	ja	ja	ja ^d	ja (15)	ja	ja (1)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Studiensponsor: Millenium Pharmaceuticals; verantwortliches Unternehmen: Takeda</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/crossover etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
ECHELON-1	RCT, offen, parallel	Behandlungsnaive erwachsene Patienten mit klassischem Hodgkin Lymphom in den Ann Arbor Stadien III und IV	A+AVD (n=664) ABVD (n=670)	2 vierwöchige Zyklen, danach bei negativem PET-Befund weitere 4 Zyklen, bei positivem PET evtl. Wechsel auf alternative Erstlinienbehandlung möglich. Nach EoT Nachbeobachtung alle 3 Monate für 36 Monate, danach alle 6 Monate bis zum Studienende	Weltweit Start: November 2012 Datenschnitt für mPFS-Analyse: 20. April 2017 Nachbeobachtung für OS läuft weiter bis zum Auftreten von 112 Ereignissen	Modifiziertes progressionsfreies Überleben (mPFS); Gesamtüberleben (OS), UE, SUE, ereignisfreies Überleben, krankheitsfreies Überleben, Gesamtansprechrate. Dauer des (kompletten) Ansprechens, vollständige Remission, PET-Negativität nach Zyklus 2, Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30),
<p>A+AVD: Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) plus Doxorubicin (Adriamycin), Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin (Adriamycin), Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EORTC-QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lebensqualitätsfragebogen (quality of life questionnaire) C30; EoT: Visite zum Behandlungsende; mPFS: Modifiziertes progressionsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben; PET: Positronen-Emissionstomographie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quellen: CSP ECHELON-1, Amendment 7 (9)</p>						

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	A+AVD	ABVD	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
ECHELON-1	Bis zu 6 vierwöchige Zyklen, jeweils an Tag 1 und 15: Brentuximab Vedotin 1,2 mg/kg, Doxorubicin 25 mg/m ² , Vinblastin 6 mg/m ² , Dacarbazin 375 mg/m ²	Bis zu 6 vierwöchige Zyklen, jeweils an Tag 1 und 15: Doxorubicin 25 mg/m ² , Bleomycin 10 Einheiten/m ² , Vinblastin 6 mg/m ² , Dacarbazin 375 mg/m ²	Keine Vorbehandlung des Hodgkin- Lymphoms PET-Untersuchung nach 2 Zyklen, bei negativem Befund (Deauville- Score ≤4) wurden weitere 4 Zyklen A+AVD bzw. ABVD verabreicht, bei positivem Befund evtl. Umstellung auf alternative Therapie
A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; PET: Positronen-Emissionstomographie Quelle: CSP ECHELON-1, Amendment 7 (9)			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen, demographische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ECHELON-1	Gesamt-Studienpopulation (ITT)		Zulassungskonforme Population (ITT, Stadium IV)	
	A+AVD N = 664 ^a	ABVD N = 670 ^a	A-AVD N = 425 ^a	ABVD N = 421 ^a
Alter, Jahre				
MW (SD)	38,8 (15,83)	40,2 (16,05)	38,9 (15,24)	40,8 (16,14)
Median	35,0	37,0	36,0	38,0
Alterskategorien, n (%)				
< 45 Jahre	451 (68)	423 (63)	292 (69)	260 (62)
45-59 Jahre	129 (19)	145 (22)	82 (19)	94 (22)
60-64 Jahre	24 (4)	40 (6)	15 (4)	25 (6)
≥ 65 Jahre	60 (9)	62 (9)	36 (8)	42 (10)
Geschlecht, n (%)				
Männlich	378 (57)	398 (59)	243 (57)	243 (58)
Weiblich	286 (43)	272 (41)	182 (43)	178 (42)
Körpergewicht, kg				
N	662	668	425	421
MW (SD)	73,58 (17,78)	76,52 (20,49)	72,67 (17,74)	74,39 (19,19)
Median	71,00	72,80	69,60	71,10
Körpergröße, cm				
N	658	665	423	418
MW (SD)	171,9 (10,01)	171,5 (9,83)	171,8 (9,99)	171,0 (9,68)
Median	171,3	172,0	171,0	171,5
Körperoberfläche, m ²				
N	658	665	423	418
MW (SD)	1,864 (0,25)	1,896 (0,27)	1,852 (0,25)	1,868 (0,26)
Median	1,843	1,871	1,813	1,842
Ethnie, n (%)				
Weiß	560 (84)	554 (83)	364 (86)	348 (83)
Asiatisch	56 (8)	57 (9)	37 (9)	35 (8)
Schwarz	20 (3)	25 (4)	10 (2)	19 (5)
Andere	18 (3)	17 (3)	9 (2)	12 (3)
Nicht berichtet	10 (2)	17 (3)	5 (1)	7 (2)
^a Bei Abweichungen von der Gesamtpatientenzahl „N“ wird die Zahl der auswertbaren Patienten „N“ in der jeweiligen Zeile separat angegeben. A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quellen: CSR ECHELON-1, Tabelle 15.1.1.2; Zusatzanalysen, Tabelle 15.1.1.2B (14, 39)				

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen, krankheitsspezifische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ECHELON-1	Gesamt-Studienpopulation (ITT)		Zulassungskonforme Population (ITT)	
	A+AVD N = 664 ^a	ABVD N = 670 ^a	A+AVD N = 425 ^a	ABVD N = 421 ^a
Zeit seit initialer Diagnose (Monate)				
N	662	659	424	413
MW (SD)	1,09 (1,12)	1,18 (3,34)	1,05 (1,27)	1,22 (4,16)
Median	0,92	0,89	0,85	0,85
Krankheitstyp, n (%)				
Hodgkin-Lymphom	661 (100)	664 (99)	424 (100)	420 (100)
NLPHL	0	0	0	0
Klassisches HL ^b	144 (22)	140 (21)	98 (23)	96 (23)
Nodulär-sklerosierend	425 (64)	386 (58)	273 (64)	240 (57)
Lymphozytenreicher Typ	12 (2)	20 (3)	5 (1)	13 (3)
Mischtyp	78 (12)	111 (17)	46 (11)	66 (16)
Lymphozytenarmer Typ	2 (<1)	7 (1)	2 (<1)	5 (1)
Andere	3 (<1)	6 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Ann Arbor-Stadium bei initialer Diagnose, n (%)				
Stadium I	0	0	0	0
Stadium II	1 (<1)	0	0	0
Stadium III	237 (36)	246 (37)	0	0
Stadium IV	425 (64)	421 (63)	425 (100)	421 (100)
Sonstiges	1 (<1)	3 (<1)	0	0
IPFP-Risikofaktoren, n (%)				
0-1	141 (21)	141 (21)	55 (13)	43 (10)
2-3	354 (53)	351 (52)	225 (53)	227 (54)
4-7	169 (25)	178 (27)	145 (34)	151 (36)
Region, n (%)				
Amerika	261 (39)	262 (39)	154 (36)	142 (34)
Europa	333 (50)	336 (50)	233 (55)	237 (56)
Asien	70 (11)	72 (11)	38 (9)	42 (10)
ECOG-Performance-Status, n (%)				
0	376 (57)	378 (57)	221 (52)	217 (52)
1	259 (39)	262 (39)	184 (43)	181 (43)
2	28 (4)	26 (4)	20 (5)	22 (5)
≥3	0	0	0	0
Fehlend	1	4	0	1
Knochenmarkbeteiligung bei Diagnose oder Studieneinschluss, n (%)				
Ja	147 (22)	151 (23)	142 (33)	140 (33)

Studie ECHELON-1	Gesamt-Studienpopulation (ITT)		Zulassungskonforme Population (ITT)	
	A+AVD N = 664 ^a	ABVD N = 670 ^a	A+AVD N = 425 ^a	ABVD N = 421 ^a
Gruppe				
Nein	502 (76)	509 (76)	271 (64)	276 (66)
Unbekannt	15 (2)	9 (1)	12 (3)	5 (1)
Fehlend	0	1	0	0
Extranodale Beteiligung bei Diagnose, n (%)				
Ja	411 (62)	416 (62)	363 (85)	359 (85)
1 extranodale Lokalisation	217 (33)	223 (33)	178 (42)	181 (43)
>1 extranodale Lokalisation	194 (29)	193 (29)	185 (44)	178 (42)
Nein	217 (33)	228 (34)	38 (9)	47 (11)
unbekannt	36 (5)	25 (4)	24 (6)	15 (4)
Fehlend	0	1	0	0
Patienten mit B-Symptomen, n (%)				
Gewichtsverlust ≥10 %	399 (60)	381 (57)	276 (65)	256 (61)
Fieber >38 °C	205 (31)	185 (28)	146 (34)	124 (29)
Nachtschweiß	167 (25)	178 (27)	123 (29)	128 (30)
	336 (51)	307 (46)	237 (56)	208 (49)
Palpierbarkeit, n (%)				
Leber	32 (5)	30 (4)	28 (7)	25 (6)
Milz	59 (9)	50 (7)	41 (10)	38 (9)
^a Bei Abweichungen von der Gesamtpatientenzahl „N“ wird die Zahl der auswertbaren Patienten „N“ in der jeweiligen Zeile separat angegeben. ^b Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom ohne Zuordnung zu einem spezifischen cHL-Subtyp A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; cHL: Klassisches Hodgkin-Lymphom; ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; HL: Hodgkin-Lymphom; ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert; NLPHL: Noduläres, lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom; SD: Standardabweichung Quellen: CSR ECHELON-1, Tabelle 15.1.1.3; Zusatzanalysen, Tabelle 15.1.1.3B (14, 39)				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die randomisierte, kontrollierte, offene Parallelgruppen-Studie ECHELON-1 verglich bei behandlungsnaiven Patienten mit fortgeschrittenem klassischem Hodgkin-Lymphom (Ann Arbor-Stadien III und IV) die Erstlinienbehandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD (Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin) mit der Kombinationschemotherapie ABVD (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) (Tabelle 4-9) (9). Die Patienten der Interventionsgruppe erhielten Brentuximab Vedotin (1,2 mg/kg) plus Doxorubicin 25 mg/m²,

Vinblastin 6 mg/m², Dacarbazin 375 mg/m² jeweils an den Tagen 1 und 15 von bis zu 6 vierwöchigen Zyklen. Die Brentuximab Vedotin-Infusion wurde innerhalb von einer Stunde nach Beendigung der AVD-Gabe begonnen (Tabelle 4-10). Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten bis zu 6 vierwöchige Zyklen ABVD. Jeweils an den Zyklustagen 1 und 15 wurde Doxorubicin (25 mg/m²), Bleomycin (10 Einheiten/m²), Vinblastin (6 mg/m²) sowie Dacarbazin (375 mg/m²) verabreicht.

Die Behandlung erfolgte PET-gesteuert. Patienten mit negativem PET-Befund (Deauville-Score ≤4) nach 2 Behandlungszyklen erhielten weitere 4 Zyklen der randomisierten Therapie (A+AVD bzw. ABVD). Bei positivem PET-Befund (Deauville-Score =5) hatte der Prüfarzt die Option, auf eine alternative Erstlinienbehandlung umzustellen.

Studienendpunkte

Primäres Ziel der Studie ECHELON-1 war das modifizierte progressionsfreie Überleben gemäß IRF entsprechend der revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome (Tabelle 4-9) (9, 10). Dieser Endpunkt setzte sich aus den Komponenten Tod, Progression und unvollständigem Ansprechen zum Ende der Erstlinienbehandlung und der daraus folgenden Notwendigkeit einer weiteren antineoplastischen Therapie (Chemotherapie oder Bestrahlung) zusammen.

Sekundärer Hauptendpunkt war das Gesamtüberleben. Weitere sekundäre Endpunkte waren die vollständige Remissionsrate (CR) zum Zeitpunkt der Beendigung der randomisierten Behandlung gemäß IRF entsprechend der revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome (10), unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die Beurteilung von Laborbefunden und Vitalzeichen, das ereignisfreie Überleben (EFS), das krankheitsfreie Überleben (DFS), die objektive Ansprechrates (ORR), die Dauer des Ansprechens (DOR) gemäß IRF, die Dauer der vollständigen Remission (DOCR) gemäß IRF, die vollständige Remissionsrate (CR) gemäß IRF zum Zeitpunkt der Beendigung der Erstlinienbehandlung, der Anteil PET-negativer Patienten nach Zyklus 2, die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß dem Fragebogen EORTC QLQ-C30, die pharmakokinetischen Parameter von Brentuximab Vedotin, MMAE und TAB sowie das Vorhandensein antitherapeutischer Antikörper (ATA) gegen Brentuximab Vedotin.

Explorative Endpunkte waren die gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACIT-Dyspnea 10 und FACT-Ntx [abbreviated]), AVD-Serumkonzentrationen bei A+AVD- bzw. ABVD-behandelten Patienten, der Anteil in Prozent der Patienten, die nach 3 und 5 Jahren ohne Hodgkin-Lymphom am Leben waren, der Anteil in Prozent der Patienten, die zwischen Zyklus 2 und EoT ihre Behandlung umstellten, qualitative und semiquantitative Bestimmungen von CD30-Expression und CD68+-Zell-Infiltration in Tumorbiopsien vor und nach Behandlung mit Brentuximab Vedotin, Serumkonzentrationen von Krankheitsmarkern wie dem löslichen CD30-Rezeptor, Gewebespiegel potentieller Resistenzmarker wie Tubulin sowie Expressionsmuster und genomische Mutationen von Fc_{neo}- und Fcγ-Rezeptoren, patientenberichtete Lebensqualität gemäß EQ-5D, Inanspruchnahme medizinischer

Leistungen sowie Inzidenz von Schwangerschaften (Patientinnen oder Partnerinnen von Patienten) in jedem Behandlungsarm zum Zeitpunkt der Beendigung der Studie.

Zulassungskonforme Population (Zielpopulation)

In die Studie ECHELON-1 wurden bislang unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem klassischem Hodgkin-Lymphom (Ann Arbor-Stadien III und IV) eingeschlossen. Dieses Einschlusskriterium war umfangreicher, als jenes der Zulassung für die neue Indikation von Brentuximab Vedotin, welches ausschließlich erwachsene Patienten mit CD30+ Hodgkin-Lymphom im Ann Arbor-Stadium IV umfasst (5). Die Studie bezog auch Patienten im Stadium III und damit mit einem von der Zulassung abweichenden Schweregrad ein. Studienergebnisse von Studien mit Patientinnen und Patienten mit einem außerhalb der Zulassung liegenden Schweregrad der Erkrankung sind jedoch gemäß IQWiG-Methodik und Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in der Regel nicht für die Nutzenbewertung anwendbar (6, 7). Die Beschränkung der Zulassung auf Patienten mit CD30+ HL im Stadium IV erfolgte wegen der stärkeren Effekte von Brentuximab Vedotin plus AVD versus ABVD in dieser Population im Vergleich zu Patienten mit CD30+ HL im Stadium III.

Daher wurden für diese Bewertung des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin im Indikationsgebiet E post-hoc die Patienten mit Hodgkin-Lymphom im Stadium IV (relevante zugelassene Population) analysiert und die Ergebnisse der ECHELON-1-Studie ausschließlich in dieser Population (Zielpopulation) dargestellt. In die zulassungskonforme Population entfallen 846 der 1.334 Patienten (63,4 %) der ITT-Population der ECHELON-1-Studie (Sicherheitspopulation: 837 von 1.321 Patienten [63,4 %]). Davon abweichend werden die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten der ECHELON-1-Studie sowohl für die Gesamt-Studienpopulation (ITT) als auch für die zulassungskonforme Population (ITT) dargestellt.

Demographische Charakteristika

Die demographischen Charakteristika waren sowohl in der Gesamt-Studienpopulation als auch in der zulassungskonformen Population in beiden Behandlungsarmen der Studie ECHELON-1 vergleichbar (Tabelle 4-11).

Studienpopulation

Das mittlere Alter der Studienpopulation betrug 38,8 Jahre (Median: 35,0 Jahre) im A+AVD-Arm versus 40,2 Jahre (Median: 37,0 Jahre) im ABVD-Arm. Etwa zwei Drittel der Studienteilnehmer waren jünger als 45 Jahre (A+AVD: 68 %; ABVD: 63 %). 19 % (A+AVD) bzw. 22 % (ABVD) waren zwischen 45 und 59 Jahre alt. 60 Jahre und älter waren 13 % (A+AVD) bzw. 15 % (ABVD) der Studienpatienten.

Die Studienpopulation war mehrheitlich männlich (A+AVD: 57 %; ABVD: 59 %). Das mittlere Körpergewicht betrug 73,58 kg (A-AVD; Median: 71 kg) bzw. 76,52 kg (ABVD; Median: 72,8 kg). Die Körpergröße betrug im Mittel 171,9 cm (A+AVD; Median: 171,3 cm)

bzw. 171,5 cm (ABVD; Median: 172,0 cm). Die Körperoberfläche umfasste im Mittel 1,864 m² (A+AVD; Median: 1,843 m²) bzw. 1,896 m² (ABVD; Median: 1,871 m²).

Die Patienten der ECHELON-1-Studie waren überwiegend weiß (A+AVD: 84 %; ABVD: 83 %). Als Asiaten wurden 8 % (A+AVD) bzw. 9 % (ABVD) der Patienten klassifiziert, 3 % (A+AVD) bzw. 4 % (ABVD) waren schwarz. Jeweils 3 % der Patienten beider Studien wurden anderen Ethnien zugeordnet, bei 2 % (A+AVD) bzw. 3 % (ABVD) wurde die ethnische Zugehörigkeit nicht berichtet.

Zulassungskonforme Population

Das mittlere Alter der zulassungskonformen Population betrug 38,9 Jahre (Median: 36,0 Jahre) im A+AVD-Arm versus 40,8 Jahre (Median: 38,0 Jahre) im ABVD-Arm. Etwa zwei Drittel der Patienten der zulassungskonformen Population waren jünger als 45 Jahre (A+AVD: 69 %; ABVD: 62 %). 19 % (A+AVD) bzw. 22 % (ABVD) waren zwischen 45 und 59 Jahre alt. 60 Jahre und älter waren 12 % (A+AVD) bzw. 16 % (ABVD) der Patienten der zulassungskonformen Population.

Die zulassungskonforme Population war mehrheitlich männlich (A+AVD: 57 %; ABVD: 58 %). Das mittlere Körpergewicht betrug 72,67 kg (A+AVD; Median: 69,6 kg) bzw. 74,39 kg (ABVD; Median: 71,1 kg). Die Körpergröße betrug im Mittel 171,8 cm (A+AVD; Median: 171,0 cm) bzw. 171,0 cm (ABVD; Median: 171,5 cm). Die Körperoberfläche umfasste im Mittel 1,852 m² (A+AVD; Median: 1,813 m²) bzw. 1,868 m² (ABVD; Median: 1,842 m²).

Die Patienten der zulassungskonformen Population waren überwiegend weiß (A+AVD: 86 %; ABVD: 83 %). Als Asiaten wurden 9 % (A+AVD) bzw. 8 % (ABVD) der Patienten klassifiziert, 2 % (A+AVD) bzw. 5 % (ABVD) waren schwarz. 2 % (A+AVD) bzw. 3 % (ABVD) der Patienten der zulassungskonformen Population beider Studien wurden anderen Ethnien zugeordnet, bei 1 % (A+AVD) bzw. 2 % (ABVD) wurde die ethnische Zugehörigkeit nicht berichtet.

Krankheitsspezifische Charakteristika

Die krankheitsspezifischen Ausgangscharakteristika waren ebenfalls sowohl in der Gesamt-Studienpopulation als auch in der zulassungskonformen Population in beiden Behandlungsarmen der Studie ECHELON-1 vergleichbar (Tabelle 4-12).

Gesamt-Studienpopulation

In den beiden Behandlungsgruppen war seit der initialen Diagnose des Hodgkin-Lymphoms im Mittel etwas mehr als ein Monat vergangen (A+AVD: 1,09 Monate; ABVD: 1,18 Monate). Im Median lag die initiale Diagnose 0,92 Monate (A+AVD) bzw. 0,89 Monate (ABVD) zurück.

Bei 22 % (A+AVD) bzw. 21 % (ABVD) der Patienten der Gesamt-Studienpopulation lautete die Diagnose „klassisches Hodgkin-Lymphom“, ohne dass Angaben zur histologischen Subklassifikation des cHL vorlagen. Bei 64 % (A+AVD) bzw. 58 % (ABVD) der Patienten

lag ein nodulär-sklerosierendes cHL vor, bei 2 % (A+AVD) bzw. 3 % (ABVD) ein lymphozytenreicher Typ, bei 12 % (A+AVD) bzw. 17 % (ABVD) ein cHL-Mischtyp und bei <1 % (A+AVD) bzw. 1 % (ABVD) ein lymphozytenarmer cHL-Typ.

36 % (A+AVD) bzw. 37 % (ABVD) der Patienten der Gesamtstudienpopulation wiesen bei Stellung der initialen Diagnose ein Ann Arbor-Stadium von III auf, 64 % (A+AVD) bzw. 63 % (ABVD) ein Ann Arbor-Stadium IV. Bei jeweils 21 % der Patienten beider Behandlungsgruppen lagen 0-1 IPFP-Risikofaktoren vor, bei 53 % (A+AVD) bzw. 52 % (ABVD) 2-3 IPFP-Risikofaktoren und 25 % (A+AVD) bzw. 27 % (ABVD) der Patienten hatten 4-7 IPFP-Risikofaktoren.

Die regionale Verteilung der Patienten war in beiden Behandlungsgruppen identisch. Jeweils 39 % der Patienten kamen aus Amerika, 50 % aus Europa und 11 % aus Asien. Auch die Verteilung des ECOG-Performancestatus unterschied sich zwischen A+AVD- und ABVD-Gruppe nicht: Jeweils 57 % hatten einen ECOG-Performancestatus von 0, bei je 39 % betrug er 1 und bei jeweils 4 % der Patienten 2.

Eine Knochenmarksbeteiligung wiesen bei Studieneinschluss 22 % der A+AVD- und 23 % der ABVD-Patienten auf. Extranodale Beteiligungen hatten in beiden Behandlungsgruppen jeweils 62 % der Patienten. Je 33 % der Patienten hatten eine extranodale Läsion, bei 29 % der Patienten beider Behandlungsgruppen lagen extranodale Läsionen in mehr als einer Lokalisation vor.

Über B-Symptome berichteten 60 % der A+AVD-Patienten und 57 % der ABVD-Patienten. Am häufigsten war Nachtschweiß (A+AVD: 51 %; ABVD: 46 %) gefolgt von Gewichtsverlust ≥ 10 % (A+AVD: 31 %; ABVD: 28 %) und Fieber >38 °C (A+AVD: 25 %; ABVD: 27 %). Die Leber war bei 5 % der A+AVD- und 4 % der ABVD-Patienten palpierbar. Eine Palpierbarkeit der Milz lag bei 9 % der A+AVD- und 7 % der ABVD-Patienten vor.

Zulassungskonforme Population

In den beiden Behandlungsgruppen der zulassungskonformen Population war seit der initialen Diagnose des Hodgkin-Lymphoms im Mittel etwas mehr als ein Monat vergangen (A+AVD: 1,05 Monate; ABVD: 1,22 Monate). Im Median lag die initiale Diagnose in beiden Behandlungsgruppen jeweils 0,85 Monate zurück.

Bei jeweils 23 % der Patienten lautete in beiden Behandlungsgruppen der zulassungskonformen Population die Diagnose „klassisches Hodgkin-Lymphom“, ohne dass Angaben zur histologischen Subklassifikation des cHL vorlagen. Bei 64 % (A+AVD) bzw. 57 % (ABVD) der Patienten lag ein nodulär-sklerosierendes cHL vor, bei 1 % (A+AVD) bzw. 3 % (ABVD) ein lymphozytenreicher Typ, bei 11 % (A+AVD) bzw. 16 % (ABVD) ein cHL-Mischtyp und bei <1 % (A+AVD) bzw. 1 % (ABVD) ein lymphozytenarmer cHL-Typ.

Alle Patienten der zulassungskonformen Population (100 %) wiesen ein Ann Arbor-Stadium von IV auf. Bei jeweils 13 % (A+AVD) bzw. 10 % (ABVD) der Patienten lagen 0-1 IPFP-

Risikofaktoren vor, bei 53 % (A+AVD) bzw. 54 % (ABVD) 2-3 IPFP-Risikofaktoren und 34 % (A+AVD) bzw. 36 % (ABVD) der Patienten hatten 4-7 IPFP-Risikofaktoren.

Die regionale Verteilung der Patienten war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. 36 % (A+AVD) bzw. 34 % (ABVD) der Patienten kamen aus Amerika, 55 % (A+AVD) bzw. 56 % (ABVD) aus Europa und 9 % (A+AVD) bzw. 10 % (ABVD) aus Asien. Die Verteilung des ECOG-Performancestatus unterschied sich zwischen A+AVD- und ABVD-Gruppe nicht: Jeweils 52 % hatten einen ECOG-Performancestatus von 0, bei je 43 % betrug er 1 und bei jeweils 5 % der Patienten 2.

Eine Knochenmarksbeteiligung wiesen bei Studieneinschluss in beiden Gruppen der zulassungskonformen Population jeweils 33 % der Patienten auf. Extranodale Beteiligungen hatten in beiden Behandlungsgruppen je 85 % der Patienten. Bei 42 % (A+AVD) bzw. 43 % (ABVD) der Patienten lag eine extranodale Läsion vor, bei 44 % (A+AVD) bzw. (42 % ABVD) lagen extranodale Läsionen in mehr als einer Lokalisation vor.

Über B-Symptome berichteten 65 % der A+AVD-Patienten und 61 % der ABVD-Patienten. Am häufigsten war Nachtschweiß (A+AVD: 56 %; ABVD: 49 %) gefolgt von Gewichtsverlust ≥ 10 % (A+AVD: 34 %; ABVD: 29 %) und Fieber $>38^\circ$ (A+AVD: 29 %; ABVD: 30 %). Die Leber war bei 7 % der A+AVD- und 6 % der ABVD-Patienten palpierbar. Eine Palpierbarkeit der Milz lag bei 10 % der A+AVD- und 9 % der ABVD-Patienten vor.

Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie ECHELON-1 auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der ECHELON-1-Studie lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Studie verglich Brentuximab Vedotin in Kombination mit AVD mit ABVD, einer etablierten Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms. Sowohl in deutschen als auch in internationalen Leitlinien hat die Kombinationschemotherapie ABVD einen hohen Stellenwert (18, 19, 40, 41). Das gilt insbesondere für ältere Patienten (>60 Jahre), für die eine Behandlung mit BEACOPP_{eskaliert}, die von der S3-Leitlinie präferierte Therapieoption für jüngere Patienten, wegen der problematischen Verträglichkeit dieser Kombinationstherapie allgemein nicht empfohlen wird (19). Bei jüngeren Patienten (<60 Jahre) wird in Deutschland primär BEACOPP_{eskaliert} empfohlen, international spielt aber auch ABVD in dieser Population weiter eine gewichtige Rolle (19, 41).

Die Studie ECHELON-1 folgt der von der S3-Leitlinie der AWMF für Deutschland empfohlenen Therapiestrategie, eine möglichst effektive/aggressive Erstlinientherapie des frühen Hodgkin-Lymphoms auch unter Inkaufnahme einer höheren Nebenwirkungs-Inzidenz zu wählen (19). Da BEACOPP_{eskaliert} die am besten untersuchte effektive/aggressive Erstlinientherapie darstellt und in klinischen Studien eine hohe Wirksamkeit zeigte, empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie primär BEACOPP_{eskaliert} (19). Deshalb wurde die Strategie der effektiven/aggressiven Erstlinientherapie im deutschen Versorgungskontext bisher mit dem Chemotherapieschema BEACOPP_{eskaliert} umgesetzt. Mit der Kombination Brentuximab Vedotin plus AVD wurde jetzt eine weitere Eskalationsstrategie der Erstlinientherapie für das Stadium IV Hodgkin-Lymphom untersucht. Ähnlich wie BEACOPP_{eskaliert} zeigte auch

Brentuximab Vedotin plus AVD eine höhere Wirksamkeit im Vergleich zu ABVD unter Inkaufnahme einer höheren Rate reversibler Toxizitäten während der Therapie. Die Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD erwies sich dabei auch bei Patienten ≥ 60 Jahre mit Hodgkin-Lymphom im Stadium IV als wirksam, ohne dass inakzeptable Toxizitäten beobachtet wurden.

Die Selektion der Studienpopulation (bislang unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom) erfolgte gemäß den internationalen Standards, wie sie auch in Deutschland angewandt werden. Der Ablauf der Behandlung inklusive der Orientierung an Zwischenuntersuchungen (z. B. PET-Untersuchung nach Zyklus 2) erfolgte ebenfalls gemäß den internationalen Standards.

Trotz der Präferenz der deutschen S3-Leitlinie für BEACOPP_{eskaliert} bei Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom spielt die Behandlung mit ABVD auch in Deutschland weiterhin eine große Rolle. Dem tragen auch die ebenfalls für Deutschland gültigen Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology, ESMO) Rechnung, die für Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom sowohl ABVD als auch BEACOPP_{eskaliert} empfehlen (40). ABVD entspricht deshalb der deutschen Versorgungsrealität. Die Optimierung dieser Kombinationschemotherapie durch Entfernung des lungentoxischen Bleomycins zugunsten von Brentuximab Vedotin und die dadurch erzielte weitere Steigerung der Effektivität bietet auch vielen deutschen Patienten mit CD30+ Hodgkin-Lymphom im Stadium IV einen zusätzlichen Nutzen.

ABVD hat im deutschen Versorgungskontext insbesondere für ältere Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom eine große Bedeutung. So rät die S3-Leitlinie von der Behandlung dieser Population mit BEACOPP_{eskaliert} ab und empfiehlt stattdessen aufgrund der besseren Verträglichkeit ABVD (19).

Die Studie ECHELON-1 kann als State-of-the-Art-Studie für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms angesehen werden, deren Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ECHELON-1	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ECHELON-1 ist eine randomisierte Studie. Die Randomisierung wurde zentral und stratifiziert durchgeführt. Die Zuteilung zur Behandlungsgruppe erfolgte mit einem interaktivem Voice-Response-System (IVRS)/interaktivem Web-Response-System (IWRS) mit Hilfe der IXRS[®]-Technik der Firma Almac (42). Daher wird von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen. Die Studie wurde offen durchgeführt, das heißt weder die Patienten noch die behandelnden Personen waren verblindet. Das Ansprechen auf die Therapie und die Beurteilung des Krankheitsstatus wurden jedoch von einem für die Behandlungsallokation verblindeten IRF entsprechend den revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome beurteilt (10). Damit wurden die wesentlichen Morbiditäts-Endpunkte verblindet beurteilt. Die Auswirkungen der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen werden auf Endpunktebene betrachtet. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es ergaben sich keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotential der Studie ECHELON-1 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt/ Studie	ECHELON-1
Mortalität	
– Gesamtüberleben (OS)	ja
Morbidität	
– Therapieversagen*	ja
– Progressionsfreies Überleben (PFS)	ja
– Vollständige Remission (CR)	ja
– Ereignisfreies Überleben (EFS)	ja
– Krankheitsfreies Überleben (DFS)	ja
– Objektive Ansprechrage (ORR)	ja
– Dauer des Ansprechens (DOR)	ja
– Dauer vollständigen Remission (DOCR)	ja
– Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT)	ja
– Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie (TTSNT)	ja
– Symptome (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)	ja
– Gesundheitsstatus (EQ-5D VAS)	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
– EORTC QLQ-C30 (Lebensqualität/Funktionsskalen)	ja
Sicherheit	
– Unerwünschte Ereignisse (UE)	ja
* Wurde in der Studie ECHELON-1 als modifiziertes progressionsfreies Überleben (mPFS) erhoben.	

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die

Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT**4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT**

Tabelle 4-15: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
ECHELON-1	<p>Das Gesamtüberleben (OS) ist der sekundäre Haupt-Wirksamkeitsendpunkt der Studie ECHELON-1.</p> <p><u>Definition:</u> Das Gesamtüberleben ist als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum des Todes unabhängig von der Ursache definiert. Alle Todesfälle werden während der Behandlungsperiode und der folgenden Nachbeobachtung bis zum Ende der Studie erfasst.</p> <p><u>Zensierung:</u> Patienten ohne dokumentierten Tod wurden zum letzten bekannten Überlebens-Zeitpunkt zensiert.</p> <p><u>Analyse:</u> Das OS wurde in der ITT-Population analysiert (Time to event-Analyse). Der Datenschnitt erfolgte am 20. April 2017. Bei der präsentierten Analyse handelt es sich um die erste OS-Analyse zum Zeitpunkt der prädefinierten, finalen mPFS-Analyse, die im SAP als OS-Interim-Analyse bezeichnet wird. Eine zweite, finale OS-Analyse ist nach dem Auftreten von 112 Todesfällen geplant. Für diese Nutzenbewertung wurde das Gesamtüberleben post-hoc in der zulassungskonformen Population (Stadium IV) analysiert.</p> <p>Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem nicht stratifizierten Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable. Der p-Wert wurde mit einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test berechnet. Die Verteilung der OS-Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.</p> <p>Zusätzlich werden die OS-Ergebnisse für Patienten ≥ 60 Jahre und ≥ 65 Jahre dargestellt.</p>
ITT: Intention to treat; mPFS: Modifiziertes progressionsfreies Überleben; OS: Gesamtüberleben; SAP: Statistischer Analyseplan;	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECHELON-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Das Gesamtüberleben stellt einen objektiven, von der subjektiven Einschätzung des Betrachters unabhängigen Endpunkt dar. Die Analyse des Endpunktes war prädefiniert und erfolgte wie geplant.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben wird deshalb als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus der Studie ECHELON-1

ECHELON-1 zulassungs- relevante Population Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus AVD				Kontrolltherapie (ABVD)				Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)	
	Patienten N mit Ereignis n (%)	25. Perzentile Monate [95 %-KI]	Zwei-Jahres- überleben KM % [95 %-KI]		Patienten N mit Ereignis n (%)	25. Perzentile Monate [95 %-KI]	Zwei-Jahres- überleben KM % [95 %-KI]		Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert ^a
Gesamt- überleben	425 14 (3)	NE [42,5; NE]	97,4 [95,3; 98,5]		421 26 (6)	NE [NE; NE]	93,4 [90,3; 95,6]		0,507 [0,265; 0,971]	0,037

^a nicht stratifizierter Log-Rank-Test
 AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: nicht erreicht;
 vs.: versus
 Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 99.2.9.1.B (14)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-18: Analyse von Gesamtüberleben aus der Studie ECHELON-1 (zulassungskonforme Sicherheits-Population)

Studie: ECHELON-1, zulassungskonforme Population	Brentuximab Vedotin plus AVD		Kontrolltherapie (ABVD)		Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)				
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RRR [95 % KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Todesfälle									
Mit dem HL assoziiert	424	4 (<1)	413	14 (3)	0,27 [0,09; 0,83]	0,28 [0,09; 0,84]	3,59 [1,19; 10,8]	-2 [-5; -0]	0,01477
Nicht mit dem HL assoziiert	424	10 (2)	413	12 (3)	0,81 [0,34; 1,89]	0,81 [0,35; 1,86]	1,23 [0,54; 2,82]	-1 [-3; 2]	0,6211
Tod bis 30 Tage nach Abschluss der Erstlinientherapie									
Mit dem HL assoziiert	424	5 (1)	413	8 (2)	0,60 [0,20; 1,86]	0,61 [0,20; 1,85]	1,64 [0,54; 4,98]	-1 [-3; 1]	0,3757
Nicht mit dem HL assoziiert	424	1 (<1)	413	3 (<1)	0,32 [0,03; 3,12]	0,32 [0,03; 3,11]	3,08 [0,32; 29,5]	0 [-2; 1]	0,3057
Nicht mit dem HL assoziiert	424	4 (<1)	413	5 (1)	0,78 [0,21; 2,91]	0,78 [0,21; 2,88]	1,28 [0,35; 4,75]	-0 [-2; 1]	0,7080
Tod >30 Tage nach Abschluss der Erstlinientherapie									
Mit dem HL assoziiert	424	9 (2)	413	18 (4)	0,48 [0,21; 1,07]	0,49 [0,22; 1,07]	2,05 [0,93; 4,52]	-2 [-5; 0]	0,06738
Nicht mit dem HL assoziiert	424	3 (<1)	413	11 (3)	0,26 [0,07; 0,94]	0,27 [0,07; 0,95]	3,76 [1,06; 13,4]	-2 [-4; 0]	0,02748
Nicht mit dem HL assoziiert	424	6 (1)	413	7 (2)	0,83 [0,28; 2,50]	0,83 [0,28; 2,46]	1,20 [0,41; 3,53]	0 [-2; 2]	0,7436

^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test
 ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; HL: Hodgkin-Lymphom; KI: Konfidenzintervall; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RRR: Reziprokes relatives Risiko; vs.: versus
 Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 35.3.1.28A (14)

Tabelle 4-19: Beobachtungsdauer, OS-Ereignisse und zensierte Patienten

ECHELON-1, zulassungskonforme Population	Brentuximab Vedotin plus AVD N=425	Kontrolltherapie (ABVD) N=421
Mediane Beobachtungsdauer, Monate [95 %-KI]	27,8 [25,59; 28,25]	27,0 [25,17; 27,76]
Tod jeder Ursache, n (%)	14 (3)	26 (6)
Zensierte Patienten, n (%)	411 (97)	395 (94)
AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; OS: Gesamtüberleben; KI: Konfidenzintervall Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 99.2.9.1.B (14)		

In der Studie ECHELON-1 ergab sich bei einer medianen Beobachtungsdauer von 27,8 bzw. 27,0 Monaten ein statistisch signifikanter Vorteil beim Endpunkt Gesamtüberleben für die Behandlung mit Brentuximab Vedotin in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin plus Dacarbazin (A+AVD) im Vergleich zu Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin plus Dacarbazin (ABVD). Im A+AVD-Arm starben 14 (3 %) Patienten im Vergleich zu 26 (6 %) Patienten mit ABVD (Tabelle 4-17). Die Behandlung mit A+AVD führte beinahe zu einer Halbierung der Mortalität im Vergleich zu ABVD (Reduktion des relativen Mortalitätsrisikos um 49 %). Das Hazard Ratio betrug 0,507 [95 %-KI: 0,265; 0,971], $p=0,037$. Die 25. Perzentile und der Median des Gesamtüberlebens wurden in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Das 2-Jahres-Gesamtüberleben betrug 97,4 % (A+AVD) versus 93,4 % (ABVD).

Das bessere Gesamtüberleben mit Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD beruhte auf einer statistisch signifikant niedrigeren Rate an mit dem HL assoziierten Todesfällen (Relatives Risiko: 0,28 [95 %-KI: 0,09; 0,84], $p=0,01477$) (Tabelle 4-18). Die Raten an nicht mit dem HL assoziierten Todesfällen waren in beiden Studienarmen der Studie ECHELON-1 vergleichbar (Relatives Risiko: 0,81 [95 %-KI: 0,35; 1,86], $p=0,6211$). Sowohl während der Erstlinientherapie (bis zum 30. Tag nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation) als auch nach Abschluss der Therapie war in der Brentuximab Vedotin-Gruppe die Mortalitätsrate tendenziell niedriger als in der ABVD-Gruppe (Relatives Risiko während der Therapie: 0,61 [95 %-KI: 0,20; 1,85], $p=0,3757$; relatives Risiko nach Therapieabschluss: 0,49 [95 %-KI: 0,22; 1,07], $p=0,06738$).

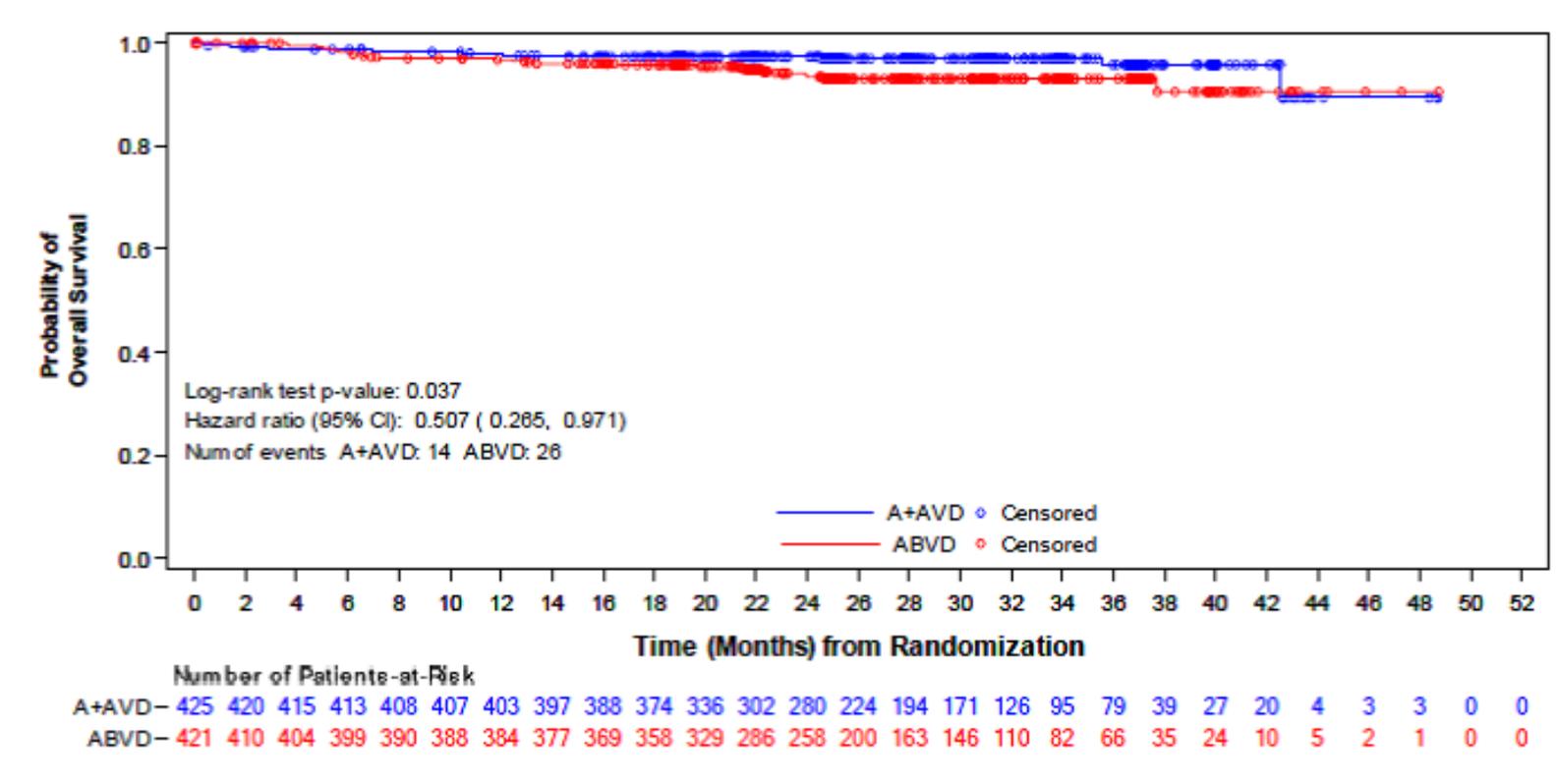


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Darstellung des Gesamtüberlebens von HL-Patienten im Stadium IV in der Studie ECHELON-1

A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; CI: Konfidenzintervall; HL: Hodgkin-Lymphom

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+AVD-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Figure 99.2.9.1.B (14)

Die Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (Abbildung 2) zeigt ab dem 18. Monat eine Separierung der beiden Studienarme zugunsten von Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD und nachfolgend ein konstant besseres Gesamtüberleben mit Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zur Kontrolltherapie mit ABVD. Die unter der Behandlung mit ABVD bereits hohe

Überlebensrate von Patienten mit Hodgkin-Lymphom im Stadium IV wurde durch eine Erstlinienbehandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD noch einmal statistisch signifikant verbessert.

Analyse des Gesamtüberlebens älterer Patienten ≥60/≥65 Jahre

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Gesamtüberleben älterer Patienten ≥60/≥65 Jahre aus der Studie ECHELON-1

ECHELON-1 zulassungs- relevante Population Gesamt- überleben	Brentuximab Vedotin plus AVD				Kontrolltherapie (ABVD)				Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	25. Perzentile Monate [95 %-KI]	Zwei-Jahres- überleben KM % [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	25. Perzentile Monate [95 %-KI]	Zwei-Jahres- überleben KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert ^a
Patienten ≥ 60 Jahre	51	8 (16)	42,5 [35,6; NE]	88,1 [75,4; 94,5]	67	13 (19)	NE [19,8; NE]	76,9 [63,3; 86,0]	0,616 [0,245; 1,546]	0,297
Patienten ≥ 65 Jahre	36	6 (17)	42,5 [13,7; 42,5]	88,6 [72,5; 95,6]	42	8 (19)	NE [5,3; NE]	76,9 [58,6; 87,8]	0,585 [0,190; 1,806]	0,346

^a nicht stratifizierter Log-Rank-Test
 AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: nicht erreicht;
 vs.: versus
 Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 97.2.10.3 (14)

Der Effekt von Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD auf das Gesamtüberleben älterer Patienten (≥60/≥65 Jahre) mit Stadium IV Hodgkin-Lymphom war mit dem Effekt in der Gesamtpopulation vergleichbar (Tabelle 4-20). Das Hazard Ratio für Patienten ≥60 Jahre betrug 0,616 [95 %-KI: 0,245; 1,546], p=0,297, für Patienten ≥65 Jahre wurde ein Hazard Ratio von 0,585 [95 %KI: 0,190; 1,806], p=0,346 berichtet. Aufgrund der geringen Patientenzahlen wurde in den beiden betrachteten Subgruppen keine statistische Signifikanz erreicht.

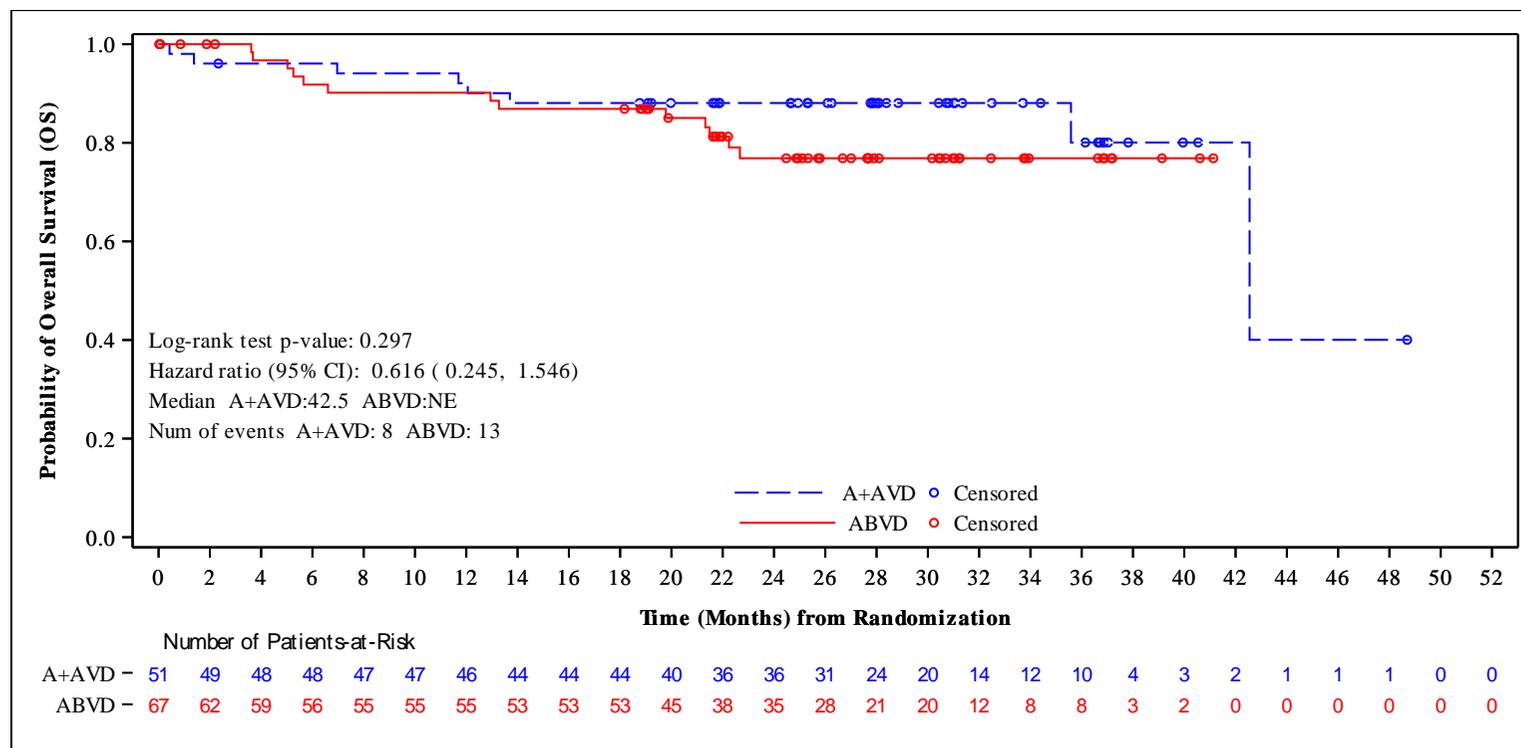


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Darstellung des Gesamtüberlebens von HL-Patienten im Stadium IV ≥ 60 Jahre in der Studie ECHELON-1

A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; CI: Konfidenzintervall; HL: Hodgkin-Lymphom

Ein Hazard Ratio < 1 steht für einen Vorteil des A+AVD-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Figure 97.2.10.3 (14)

Die Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens von HL-Patienten im Stadium IV ≥ 60 Jahre (Abbildung 3) zeigt ab dem 20. Monat eine Separierung der beiden Studienarme zugunsten von Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD und nachfolgend ein tendenziell besseres Gesamtüberleben mit Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD. Diese Analyse bestätigt eine mit der Gesamtstudienpopulation vergleichbare Effektivität von Brentuximab Vedotin plus AVD bei Patienten ≥ 60 Jahre.

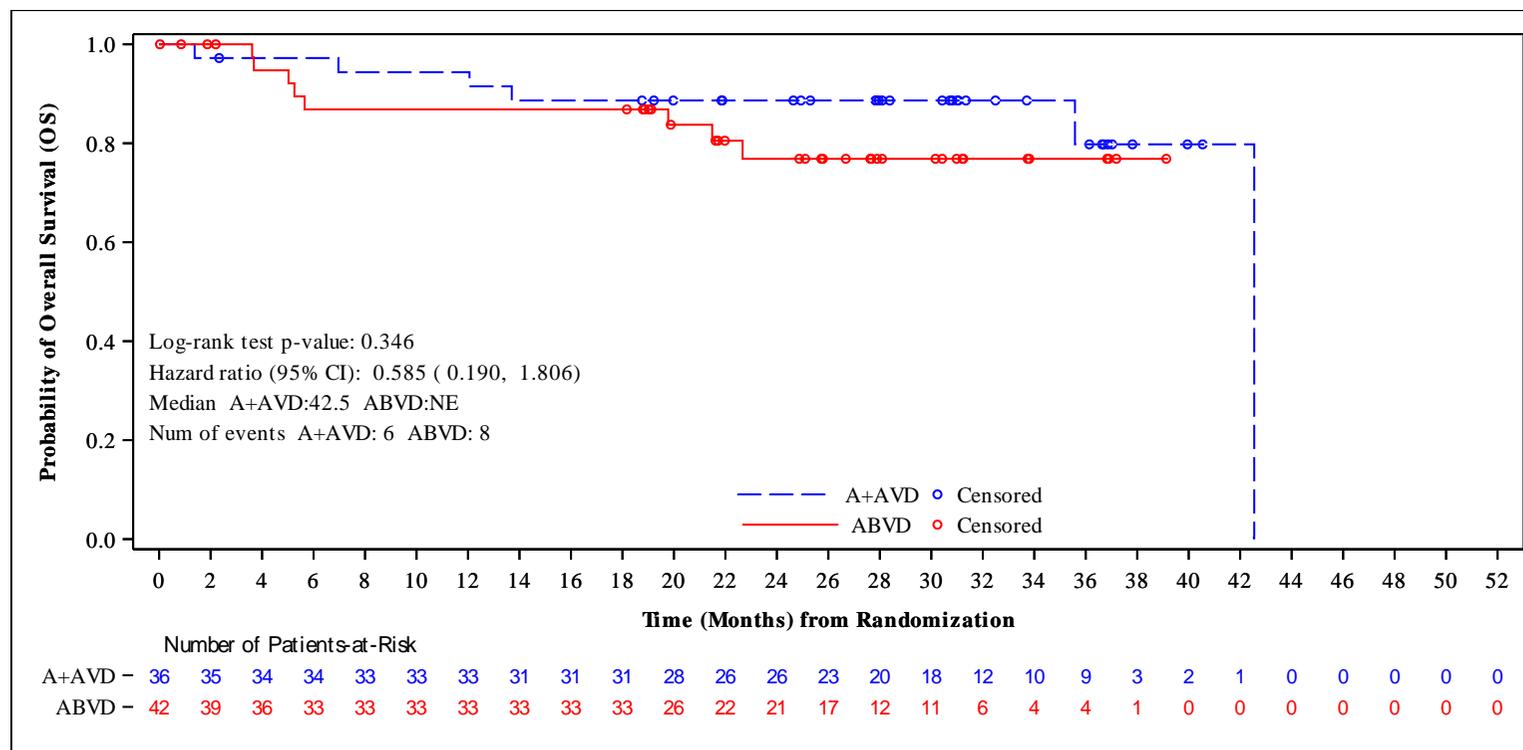


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Darstellung des Gesamtüberlebens von HL-Patienten ≥ 65 Jahre im Stadium IV in der Studie ECHELON-1
 A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; CI: Konfidenzintervall; HL: Hodgkin-Lymphom
 Ein Hazard Ratio < 1 steht für einen Vorteil des A+AVD-Arms.
 Quelle: Zusatzanalysen, Figure 97.2.10.3 (14)

Die Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens von HL-Patienten im Stadium IV ≥ 65 Jahre (Abbildung 4) zeigt ab dem 5. Monat eine Separierung der beiden Studienarme zugunsten von Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD und nachfolgend ein tendenziell besseres Gesamtüberleben mit Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD. Diese Analyse bestätigt die mit der Gesamtstudienpopulation vergleichbare Effektivität von Brentuximab Vedotin plus AVD bei Patienten ≥ 65 Jahre.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ECHELON-1 wurde entsprechend den internationalen Empfehlungen zur Therapie des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms durchgeführt (40, 41). Die Selektion der Studienpopulation (bislang unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom) erfolgte gemäß den internationalen Standards, wie sie auch in Deutschland angewandt werden. Der Behandlung inklusive der Orientierung an Ergebnissen von Zwischenuntersuchungen (z. B. PET-Untersuchung nach Zyklus 2) verlief ebenfalls gemäß den internationalen Standards. Die Vergleichstherapie ABVD spielt in Deutschland, insbesondere bei älteren Patienten, eine wichtige Rolle in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms im Stadium IV. Auf der Basis der Strategie der Erstlinientherapie-Eskalation unter Inkaufnahme einer höheren Toxizität empfiehlt die S3-Leitlinie der AWMF BEACOPP_{eskaliert}, allerdings nicht für Patienten ab 60 Jahre (19). Brentuximab Vedotin plus AVD bietet bei Hodgkin-Lymphom im Stadium IV für Patienten bis 60 Jahre und für Patienten über 60 Jahre gleichermaßen eine Verbesserung der Effektivität im Vergleich zu ABVD, ohne dass die höhere Toxizität ältere Patienten von einer Anwendung ausschließt.

Bei dem Endpunkt Gesamtüberleben handelt es sich um einen objektiv, unabhängig von Einflüssen des Versorgungskontexts erhobenen Endpunkt. Die Ergebnisse der Studie ECHELON-1 für den Endpunkt Gesamtüberleben sind deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.2.1 Therapieversagen – RCT

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Therapieversagen (modifiziertes progressionsfreies Überleben [mPFS])

Studie	Operationalisierung
ECHELON-1	<p>Das Therapieversagen wurde in der Studie ECHELON-1 als modifiziertes progressionsfreies Überleben (mPFS) erhoben. Das Therapieversagen (mPFS) gemäß IRF-Beurteilung war der primäre Endpunkt der Studie ECHELON-1.</p> <p><u>Definition:</u> Das Therapieversagen war als die Zeit ab Datum der Randomisierung bis zum Datum der ersten Dokumentation einer progressiven Erkrankung, bis zum Tod jeder Ursache oder bei Patienten mit IRF-bestätigtem unvollständigem Ansprechen (kein CR) nach planmäßigem Abschluss der Erstlinienbehandlung plus Erhalt einer weiteren antineoplastischen Chemo- oder Strahlentherapie für das Hodgkin Lymphom d.h. einer Zweitlinientherapie definiert. Bei der letzteren Gruppe gilt das Datum der ersten PET-Untersuchung nach Abschluss der Erstlinienbehandlung, die das Fehlen einer CR nachwies (Deauville-Score ≥ 3), als Zeitpunkt des Therapieversagens. Eine Therapieumstellung vor Beendigung der Erstlinientherapie wurde nicht als Therapieversagens- (mPFS)-Ereignis gewertet.</p> <p>Der planmäßige Abschluss der Erstlinienbehandlung war bei Patienten ohne Behandlungsumstellung als Applikation der gesamten Erstlinienbehandlung mit nicht mehr als 2 nicht erhaltenen A+AVD- bzw. ABVD-Dosen definiert. Bei Patienten mit Umstellung der Erstlinienbehandlung galt die Beendigung der alternativen antineoplastischen Hodgkin-Lymphom-Therapie (Chemotherapie <u>oder</u> Bestrahlung) nach Abbruch von A+AVD oder ABVD als planmäßiger Abschluss der Erstlinienbehandlung.</p> <p><u>Ansprechen:</u> Die Beurteilung von Ansprechen und Krankheitsstatus erfolgte gemäß den allgemein anerkannten, von Cheson et al. 2007 publizierten, revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome (10) durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRF), dessen Mitglieder für die Behandlungsallokation verblindet waren. Basis der IRF-Beurteilungen waren CT- und PET-Untersuchungen zu den Zeitpunkten Screening, Zyklus 2 Tag 25 (± 1 Tag) und EoT (zwischen 3 und 7 Wochen nach Abschluss der Erstlinienbehandlung) sowie CT-Untersuchungen während der Nachbeobachtungs-Visiten nach Abschluss der Erstlinienbehandlung (alle 3 Monate im ersten Jahr, danach alle 6 Monate). Zusätzlich wurde bei Patienten mit Umstellung der Behandlung vor Beendigung der randomisierten Therapie vor der ersten Dosis der alternativen Therapie eine PET durchgeführt.</p> <p><u>Zensierung:</u> Lebende Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Untersuchung und ohne antineoplastische Folgetherapie nach der Erstlinienbehandlung wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Untersuchung erfolgte bei Patienten ohne dokumentiertes Therapieversagen, bei Verlust des Kontaktes (lost to follow up), Rücknahme der Einverständniserklärung vor einem dokumentierten Therapieversagen, Behandlungsabbruch wegen nicht (ausreichend) dokumentierter Progression oder bei einem Therapieversagen nach mehr als einer verpassten Visite.</p> <p>Bei Krankheitsprogression zwischen zwei planmäßigen Visiten wurde der Zeitpunkt der nächsten planmäßigen Visite des Patienten als Zeitpunkt der Progression gewertet.</p> <p><u>Analyse:</u> Der Endpunkt Therapieversagen wurde in der ITT-Population analysiert. Der Datenschnitt erfolgte am 20. April 2017. Hierbei handelt es sich um die prädefinierte finale Analyse des primären Studienendpunktes mPFS nach Auftreten von 263 Ereignissen in der Gesamt-Studienpopulation. Für diese Nutzenbewertung wurde das Therapieversagen post-hoc in der zulassungskonformen Population (Stadium IV) analysiert.</p> <p>Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle wurden mit einem nicht stratifizierten Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärende Variable</p>

<p>berechnet. Die Verteilung der Therapieversagens-Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.</p> <p>Zusätzlich wird das Therapieversagen gemäß IRF für Patienten ≥ 60 Jahre und für Patienten ≥ 65 Jahre dargestellt.</p> <p>Der Endpunkt Therapieversagen wurde gewählt, um spezifisch die Wirksamkeit der Erstlinien-Chemotherapie zu analysieren und um verzerrende Wirkungen einer Salvage- sowie Konsolidierungs-Chemotherapie und Strahlentherapie zu eliminieren (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2).</p>
<p>A-AVD: Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) plus Doxorubicin (Adriamycin), Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin (Adriamycin), Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin ; CR: Vollständige Remission; CT: Computertomographie; EoT: Visite zum Behandlungsende; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee; ITT: Intention to treat; mPFS: Modifiziertes progressionsfreies Überleben; PET: Positronen-Emissionstomographie</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Therapieversagen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECHELON-1	niedrig	ja/nein*	ja	ja	ja	niedrig
* Der Endpunkt wurde teilweise von einem unabhängigen Prüfkomitee (IFR) erhoben, das für die Behandlungsallokation verblindet war.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Erhebung der Therapieversagens-Komponenten Progression und unvollständiges Ansprechen (PET-Befund) erfolgte durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRF), das für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet war. Der Prüfarzt, dem die Behandlungsallokation bekannt war, leitete die antineoplastische Folgetherapie ein. Außerdem erhob der Prüfarzt die Komponente Überleben. Das Überleben stellt jedoch einen objektiven, vom Betrachter unabhängigen Endpunkt dar. Die Analyse des Endpunktes Therapieversagen war prädefiniert und erfolgte wie geplant.

Trotz des offenen Studiendesigns kann das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt aufgrund der IRF-verblindeten Erhebung der Komponenten Progression und unvollständiges Ansprechen insgesamt als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Therapieversagen gemäß IRF aus der Studie ECHELON-1

ECHELON-1, zulassungs- relevante Population	Brentuximab Vedotin plus AVD			Kontrolltherapie (ABVD)			Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)	
	Patienten N mit Ereignis n (%)	25. Perzentile Monate [95 %-KI]	Zwei-Jahres- Ereignisfreiheit KM % [95 %-KI]	Patienten N mit Ereignis n (%)	25. Perzentile Monate [95 %-KI]	Zwei-Jahres- Ereignisfreiheit KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Therapie- versagen	425 77 (18)	NE [30,5; NE]	82,0 [77,8; 85,5]	421 102 (24)	24,3 [11,3; NE]	75,3 [70,6; 79,3]	0,711 [0,529; 0,956]	0,023

AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: nicht erreicht; vs.: versus
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 99.2.4.1.B (14)

Tabelle 4-24: Beobachtungsdauer, Therapieversagens-Ereignisse gemäß IRF und zensierte Patienten

ECHELON-1, zulassungskonforme Population	Brentuximab Vedotin plus AVD N=425	Kontrolltherapie (ABVD) N=421
Mediane Beobachtungsdauer, Monate [95 %-KI]	24,7 [24,48; 24,97]	24,7 [24,51; 24,94]
Therapieversagens-Ereignisse, n (%):		
Progression	61 (14)	69 (16)
Tod jeder Ursache	9 (2)	14 (3)
Erhalt einer weiteren Therapie nach Nicht-CR	7 (2)	19 (5)
Zensierte Patienten, n (%)	348 (82)	319 (76)
AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; CR: Vollständige Remission; IRF: Unabhängiges Prüfungsausschuss; KI: Konfidenzintervall Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 99.2.4.1.B (14)		

Brentuximab Vedotin plus AVD (A+AVD) reduzierte das Risiko für ein Therapieversagen bei einer medianen Beobachtungsdauer von 24,7 Monaten signifikant im Vergleich zur Kontrolltherapie (ABVD). Das Hazard Ratio betrug 0,711 [95 %-KI: 0,529; 0,956], $p=0,023$. Das entspricht einer relativen Risikoreduktion für ein Therapieversagens-Ereignis von 29 % mit A+AVD im Vergleich zu ABVD. Die 2-Jahresfreiheit von Therapieversagen betrug mit A+AVD 82,0 %, mit ABVD waren es 75,3 %. Die mediane Dauer bis zum Therapieversagen wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Die 25. Therapieversagens-Perzentile wurde im Brentuximab Vedotin plus AVD-Arm nicht erreicht, im ABVD-Arm betrug die 25. Perzentile 24,3 Monate.

Wichtigstes Therapieversagens-Ereignis war die Progression (61 Patienten im A+AVD-Arm; 69 Patienten im ABVD-Arm). Der Tod jeder Ursache war bei 9 (A+AVD) bzw. 14 Patienten (ABVD) Grund für ein Therapieversagen und 7 (A+AVD) bzw. 19 Patienten (ABVD) erhielten wegen einer unvollständigen Remission eine weitere Therapie.

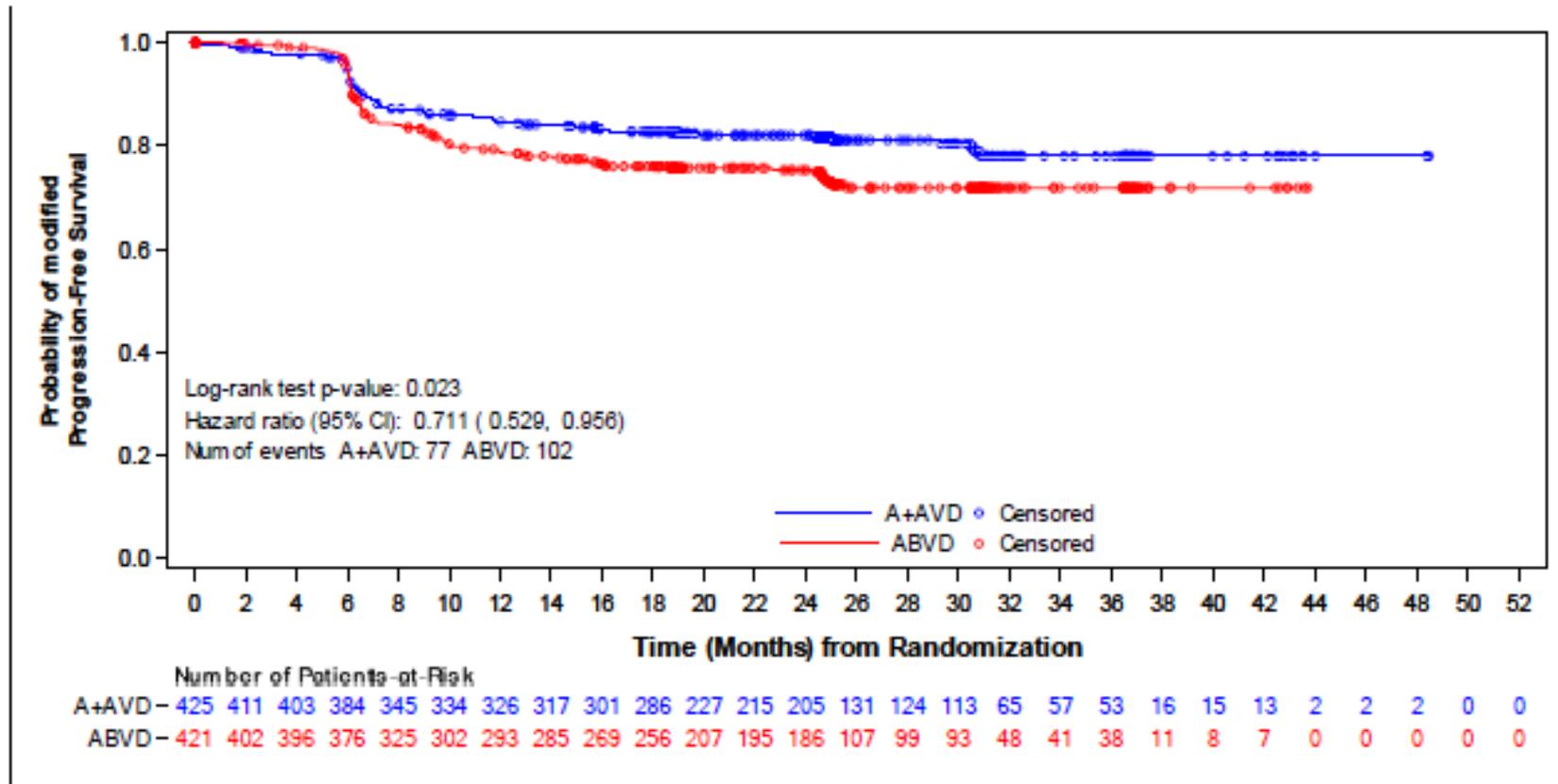


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Darstellung des Risikos für ein Therapieversagen gemäß IRF von Hodgkin-Lymphom-Patienten im Stadium IV in der Studie ECHELON-1

A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; CI: Konfidenzintervall IRF: Unabhängiges Prüfungsausschuss;

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+AVD-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Figure 99.2.4.1.B (14)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Die Kaplan-Meier-Kurve des Risikos für ein Therapieversagen gemäß IRF (Abbildung 5) zeigt ab dem 6. Monat eine Separierung der beiden Studienarme zugunsten von Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD und nachfolgend ein konstant geringeres Risiko für ein Therapieversagen mit Brentuximab Vedotin plus AVD.

Analyse des Therapieversagens-Risiko älterer Patienten ≥60/≥65 Jahre

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Therapieversagen bei älteren Patienten ≥60/≥65 Jahre aus der Studie ECHELON-1

ECHELON-1, zulassungsrelevante Population Therapieversagen	Brentuximab Vedotin plus AVD				Kontrolltherapie (ABVD)				Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)	
	Patienten N	mit Ereignis n (%)	25. Perzentile Monate [95 %-KI]	Zwei-Jahres-Ereignisfreiheit KM % [95 %-KI]	Patienten N	mit Ereignis n (%)	25. Perzentile Monate [95 %-KI]	Zwei-Jahres-Ereignisfreiheit KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert ^a
Patienten ≥ 60 Jahre	51	16 (31)	11,7 [6,4; NE]	71,3 [56,3; 81,9]	67	22 (33)	8,9 [6,0; 24,3]	66,1 [51,8; 77,1]	0,804 [0,422; 1,532]	0,506
Patienten ≥ 65 Jahre	36	12 (33)	7,3 [6,0; NE]	70,9 [52,6; 83,1]	42	15 (36)	8,9 [5,3; 24,3]	63,2 [44,7; 77,0]	0,777 [0,362; 1,665]	0,515

^a nicht stratifizierter Log-Rank-Test
 AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: nicht erreicht; vs.: versus
 Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 97.2.10.1 (14)

Der Effekt von Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD auf das Risiko für ein Therapieversagen älterer Patienten (≥60/≥65 Jahre) mit Stadium IV Hodgkin-Lymphom war mit dem Effekt in der Gesamtpopulation vergleichbar (Tabelle 4-25). Das Hazard Ratio für Patienten ≥60 Jahre betrug 0,804 [95 %-KI: 0,422; 1,532], p=0,506, für Patienten ≥65 Jahre wurde ein Hazard Ratio von 0,777 [95 %-KI: 0,362; 1,665], p=0,515 berichtet. Aufgrund der geringen Patientenzahlen wurde in den betrachteten Subgruppen keine statistische Signifikanz erreicht.

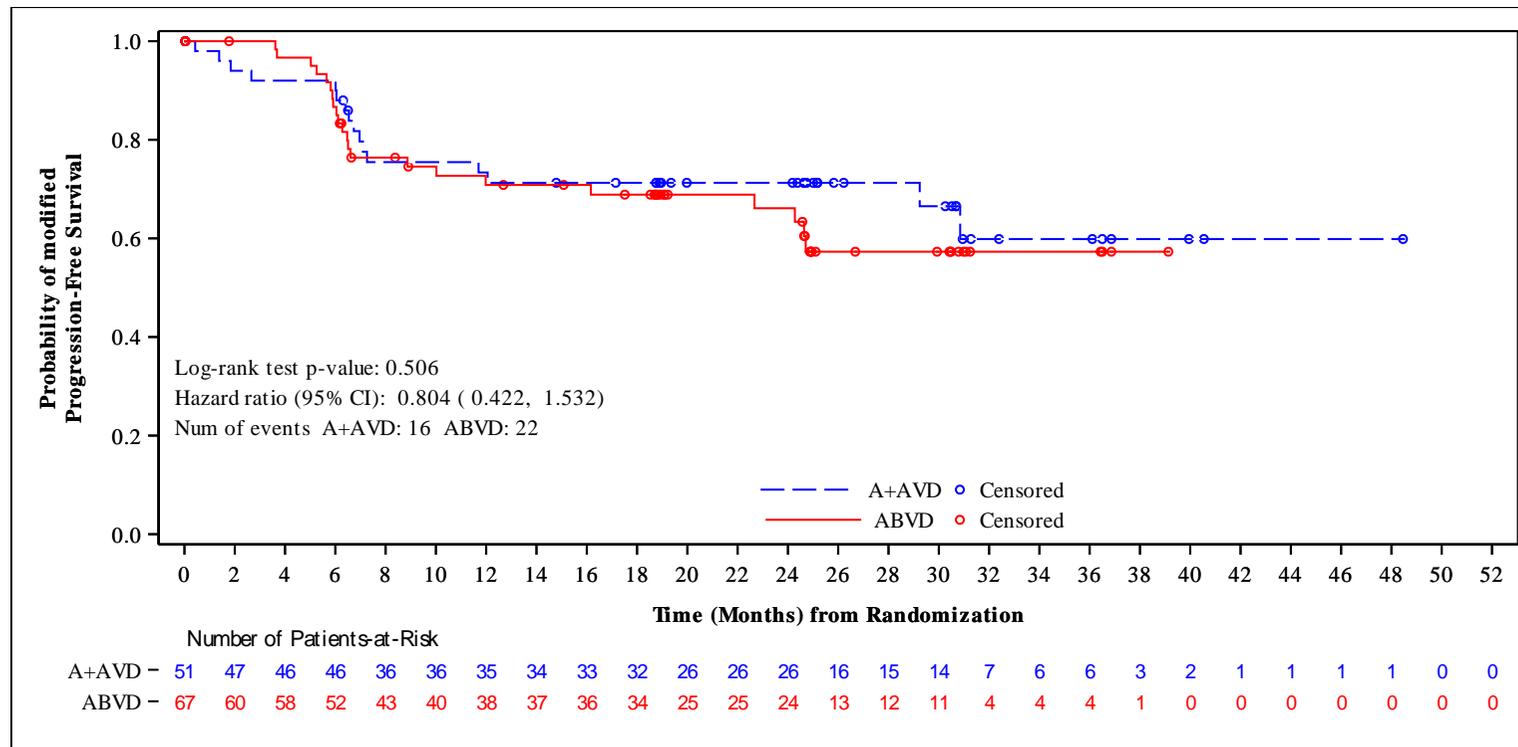


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Darstellung des Risikos für ein Therapieversagen von Hodgkin-Lymphom-Patienten im Stadium IV ≥60 Jahre in der Studie ECHELON-1

A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; CI: Konfidenzintervall
 Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+AVD-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Figure 97.2.10.1 (14)

Die Kaplan-Meier-Kurve des Risikos für ein Therapieversagen für Patienten ≥60 Jahre (Abbildung 6) zeigt bis zum 24. Monat keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Ab dem 24. Monat ist das Risiko für ein Therapieversagen von Patienten, die mit Brentuximab Vedotin plus AVD behandelt wurden, tendenziell geringer als bei Behandlung mit ABVD.

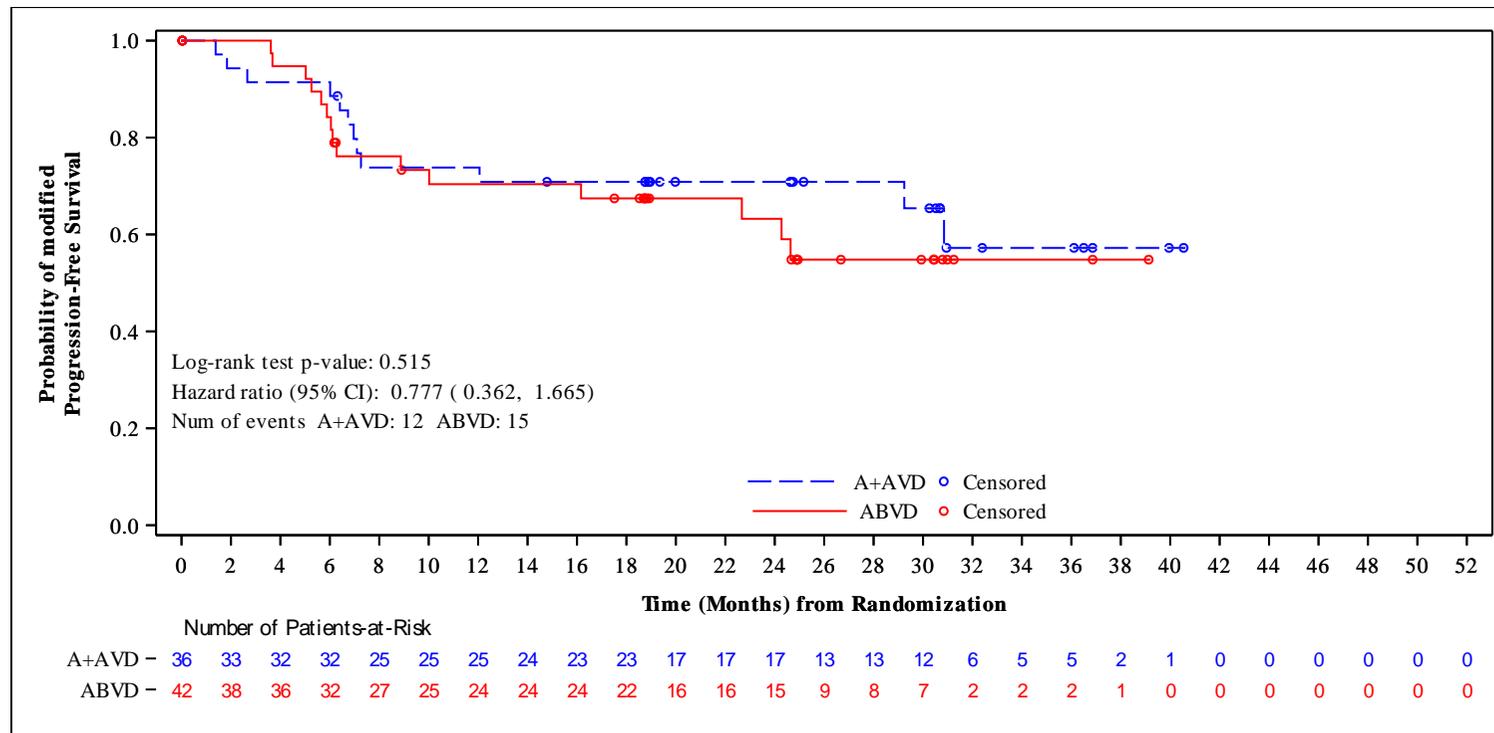


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Darstellung des Risikos für ein Therapieversagen von Hodgkin-Lymphom-Patienten im Stadium IV ≥ 65 Jahre in der Studie ECHELON-1

A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; HL: KI: Konfidenzintervall

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+AVD-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Figure 97.2.10.1 (14)

Die Kaplan-Meier-Kurve des Risikos für ein Therapieversagen für Patienten ≥ 65 Jahre (Abbildung 7) zeigt bis zum 24. Monat keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Ab dem 24. Monat ist das Risiko für ein Therapieversagen von Patienten, die mit Brentuximab Vedotin plus AVD behandelt wurden, tendenziell geringer als bei Behandlung mit ABVD.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ECHELON-1 wurde entsprechend der internationalen Empfehlungen zur Therapie des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms durchgeführt (40, 41). Die Selektion der Studienpopulation (bislang unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom) erfolgte gemäß den internationalen Standards, wie sie auch in Deutschland angewandt werden. Der Ablauf der Behandlung inklusive der Orientierung an Ergebnissen von Zwischenuntersuchungen (z. B. PET-Untersuchung nach Zyklus 2) erfolgte gemäß den internationalen Standards. Die Vergleichstherapie ABVD spielt in Deutschland, insbesondere bei älteren Patienten, eine wichtige Rolle in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms im Stadium IV. Auf der Basis der Strategie der Erstlinientherapie-Eskalation unter Inkaufnahme einer höheren Toxizität empfiehlt die S3-Leitlinie der AWMF BEACOPP^{eskaliert}, allerdings nicht für Patienten ab 60 Jahre (19). Brentuximab Vedotin plus AVD bietet bei Hodgkin-Lymphom im Stadium IV für Patienten bis 60 Jahre und für Patienten über 60 Jahre gleichermaßen eine Verbesserung der Effektivität im Vergleich zu ABVD, ohne dass jedoch die höhere Toxizität eine Anwendung in dieser Population ausschließt.

Die Komponenten des Endpunktes Therapieversagen wurden wie international und auch in Deutschland üblich entsprechend den revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome erhoben (10). Die Ergebnisse der Studie ECHELON-1 für den Endpunkt Therapieversagen sind deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

Tabelle 4-26: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben (PFS)

Studie	Operationalisierung
ECHELON-1	<p>Das progressionsfreie Überleben war ein post-hoc definierter Endpunkt der Studie ECHELON-1.</p> <p>Definition: Das PFS war als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeder Ursache definiert, je nachdem was zuerst eintrat.</p> <p>Die Beurteilung von Ansprechen und Krankheitsstatus (inkl. Progressionen) erfolgte gemäß der allgemein anerkannten, von Cheson et al. 2007 publizierten revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome der internationalen Arbeitsgruppe (10) durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRF), dessen Mitglieder für die Behandlungsallokation verblindet waren. Basis der IRF-Beurteilungen waren CT- und PET-Untersuchungen zu den Zeitpunkten Screening, Zyklus 2 Tag 25 (± 1 Tag) und EoT (zwischen 3 und 7 Wochen nach Abschluss der Erstlinienbehandlung) sowie CT-Untersuchungen während der Nachbeobachtungs-Visiten nach Abschluss der Erstlinienbehandlung (alle 3 Monate im ersten Jahr, danach alle 6 Monate).</p> <p>Zensierung: Patienten ohne dokumentiertes PFS-Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Untersuchung zensiert. Bei Patienten mit dem mPFS-Ereignis „Erhalt einer Folgetherapie“, das nicht als Progress-Ereignis gewertet wurde, erfolgten laut Prüfplan nach dem mPFS-Ereignis keine weiteren IRF-Erhebungen des Ansprechstatus. Dadurch wurden diese Patienten, die wahrscheinlich ein erhöhtes Progressions-Risiko aufweisen, unvollständig erfasst und spätere Progressionen dieser Patienten in der IRF-Analyse nicht berücksichtigt. In der PFS-Analyse gemäß Prüfarztbeurteilung wurden dagegen auch Progressionen nach einem mPFS-Ereignis berücksichtigt. Die PFS-Analyse gemäß Prüfarztbeurteilung kann deshalb in diesem Kontext als valider angesehen werden als die PFS-Analyse gemäß IRF.</p> <p>Analyse: Das PFS wurde in der ITT-Population analysiert (Time to event-Analyse). Der Datenschnitt erfolgte am 20. April 2017. Für diese Nutzenbewertung wurde das progressionsfreie Überleben post-hoc in der zulassungskonformen Population (Stadium IV) analysiert.</p> <p>Das Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle wurden mit einem nicht stratifizierten Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärende Variable berechnet. Die Verteilung der PFS-Ereignisse für beide Behandlungsgruppen wurde mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.</p> <p>Präsentiert werden das PFS gemäß IRF-Beurteilung und das PFS gemäß Prüfarztbeurteilung.</p>
<p>CT: Computertomographie; EoT: Visite zum Behandlungsende; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee; ITT: Intention to treat; mPFS: Modifiziertes progressionsfreies Überleben; PET: Positronen-Emissionstomographie; PFS: Progressionsfreies Überleben</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECHELON-1	niedrig	ja/nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Erhebung der PFS-Komponente Progression erfolgte durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRF), das für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet war. Das Überleben wurde vom Prüfarzt erhoben. Die vom Prüfplan vorgegebene Studiendurchführung in Bezug auf den primären Endpunkt mPFS hatte jedoch das Potential die Bestimmung des PFS durch das IRF zu beeinflussen, da nach einem vom Prüfarzt bestimmten mPFS-Ereignis keine weiteren Ansprecheurteilungen durch das IRF vorgesehen waren. Bei der Erhebung des PFS durch die Prüfarzte gab es diese Einschränkung nicht, allerdings kannten die Prüfarzte die Behandlungsallokation der Patienten.

Aufgrund des offenen Studiendesigns und der PFS-Beeinflussung durch das mPFS wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß IRF aus der Studie ECHELON-1

ECHELON-1 zulassungs- relevante Population Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus AVD				Kontrolltherapie (ABVD)				Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)	
	Patienten N	mit Ereignis n (%)	25. Perzentile Monate [95 %-KI]	Zwei-Jahres-PFS KM % [95 %-KI]	Patienten N	mit Ereignis n (%)	25. Perzentile Monate [95 %-KI]	Zwei-Jahres-PFS KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
PFS	425	72 (17)	NE [30,9; NE]	83,2 [79,1; 86,5]	421	86 (20)	NE [18,7; NE]	78,9 [74,4; 82,7]	0,796 [0,582; 1,088]	0,150

AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben; vs.: versus
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 99.2.5.1.B (14)

Tabelle 4-29: Beobachtungsdauer, PFS-Ereignisse und zensierte Patienten

ECHELON-1, zulassungskonforme Population	Brentuximab Vedotin plus AVD N=425	Kontrolltherapie (ABVD) N=421
Mediane Beobachtungsdauer, Monate [95 %-KI]	24,6 [24,44; 24,97]	24,7 [24,51; 24,90]
PFS-Ereignisse, n (%):		
Progression	63 (15)	72 (17)
Tod jeder Ursache	9 (2)	14 (3)
Zensierte Patienten, n (%)	353 (83)	335 (80)
AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 99.2.5.1.B (14)		

Die Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD (A+AVD) führte zu einer tendenziellen Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) gemäß IRF bei einer medianen Beobachtungsdauer von 24,6 bzw. 24,7 Monaten im Vergleich zur Kontrolltherapie (ABVD). Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Das Hazard Ratio betrug 0,796 [95 %-KI: 0,582; 1,088], $p=0,150$. Das 2-Jahres-PFS betrug mit A+AVD 83,2 %, mit ABVD waren es 78,9 %. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Die 25. PFS-Perzentile wurde in beiden Behandlungsarmen ebenfalls nicht erreicht.

Wichtigstes PFS-Ereignis war die Progression (63 Patienten im A+AVD-Arm; 72 Patienten im ABVD-Arm). Der Tod jeder Ursache war bei 9 (A+AVD) bzw. 14 (ABVD) Patienten das PFS-Ereignis.

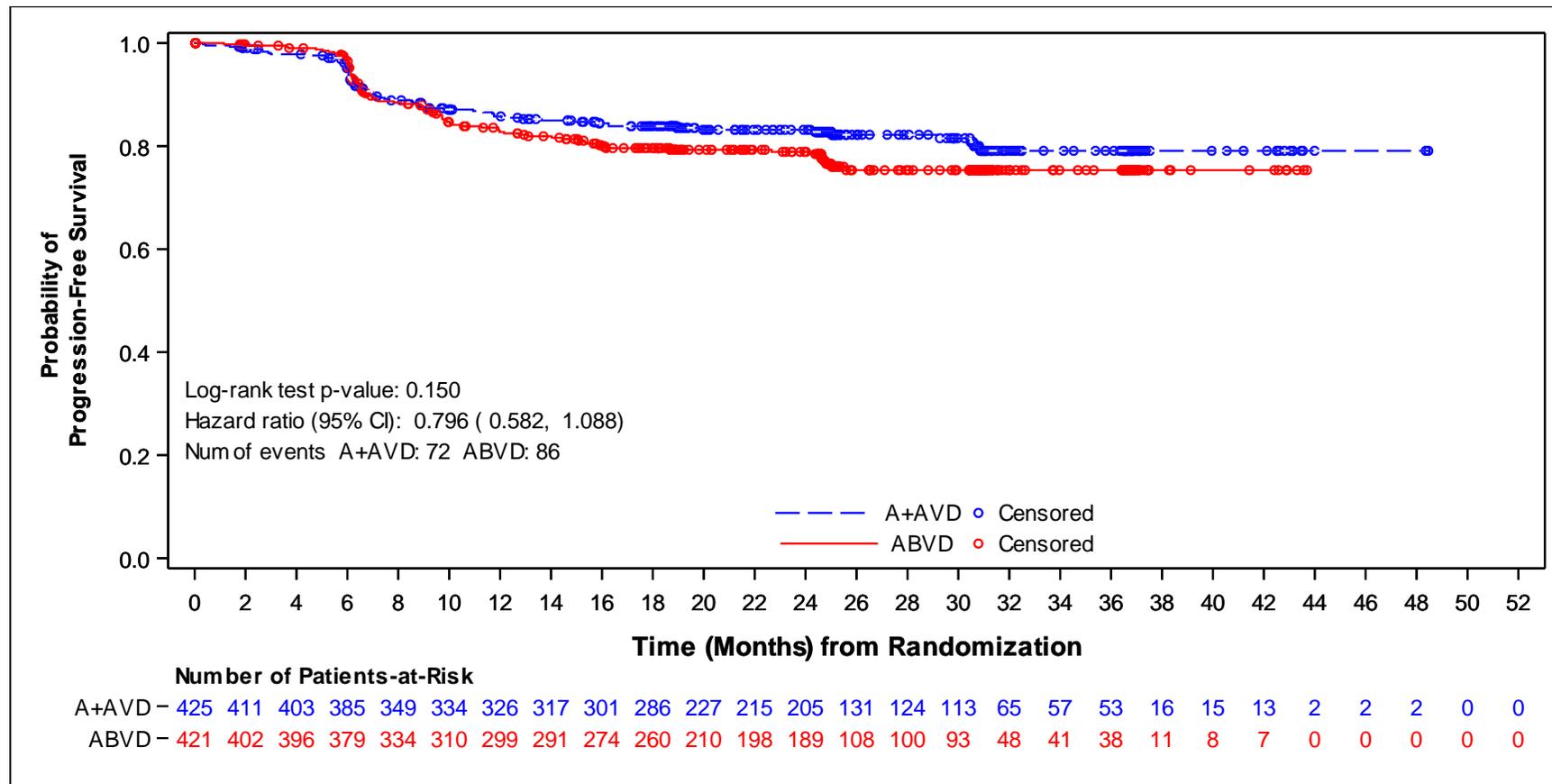


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Darstellung des progressionsfreien Überlebens (PFS) von Hodgkin-Lymphom-Patienten im Stadium IV in der Studie ECHELON-1 gemäß IRF

A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; HL: CI: Konfidenzintervall

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+AVD-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Figure 99.2.5.1.B (14)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Die Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) gemäß IRF (Abbildung 8) zeigt ab dem 10. Monat eine Separierung der beiden Studienarme zugunsten von Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD und nachfolgend eine tendenziell höhere PFS-Wahrscheinlichkeit mit Brentuximab Vedotin plus AVD.

Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß Prüfarztbeurteilung

Tabelle 4-30: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß Prüfarztbeurteilung aus der Studie ECHELON-1

ECHELON-1 zulassungs- relevante Population Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus AVD				Kontrolltherapie (ABVD)				Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	25. Perzentile Monate [95 %-KI]	Zwei-Jahres-PFS KM % [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	25. Perzentile Monate [95 %-KI]	Zwei-Jahres-PFS KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
PFS	425	71 (17)	NE [33,2; NE]	83,2 [79,1; 86,5]	421	94 (22)	31,2 [13,1; NE]	76,6 [72,0; 80,6]	0,711 [0,522; 0,968]	0,029

AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben; vs.: versus
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 99.2.5.2.B (14)

Tabelle 4-31: Beobachtungsdauer, PFS-Ereignisse und zensierte Patienten für PFS gemäß Prüfarztbeurteilung

ECHELON-1, zulassungskonforme Population	Brentuximab Vedotin plus AVD N=425	Kontrolltherapie (ABVD) N=421
Mediane Beobachtungsdauer, Monate [95 %-KI]	24,7 [24,54; 25,00]	24,8 [24,64; 25,00]
PFS-Ereignisse, n (%):		
Progression	64 (15)	79 (19)
Tod jeder Ursache	7 (2)	15 (4)
Zensierte Patienten, n (%)	354 (83)	327 (78)
AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 99.2.5.2.B (14)		

Die Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD (A+AVD) führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) gemäß Prüfarztbeurteilung bei einer medianen Beobachtungsdauer von 24,7 bzw. 24,8 Monaten im Vergleich zur Kontrolltherapie (ABVD). Das Hazard Ratio betrug 0,711 [95 %-KI: 0,522; 0,968], $p=0,029$. Das 2-Jahres-PFS gemäß Prüfarztbeurteilung betrug mit A+AVD 83,2 %, mit ABVD waren es 76,6 %. Das mediane progressionsfreie Überleben gemäß Prüfarztbeurteilung wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Die 25. PFS-Perzentile wurde im A+AVD-Arm nicht erreicht, im ABVD-Arm betrug sie 31,2 Monate.

Wichtigstes PFS-Ereignis gemäß Prüfarztbeurteilung war eine Progression (64 Patienten im A+AVD-Arm; 79 Patienten im ABVD-Arm). Der Tod jeder Ursache war bei 7 (A+AVD) bzw. 15 (ABVD) Patienten das PFS-Ereignis.

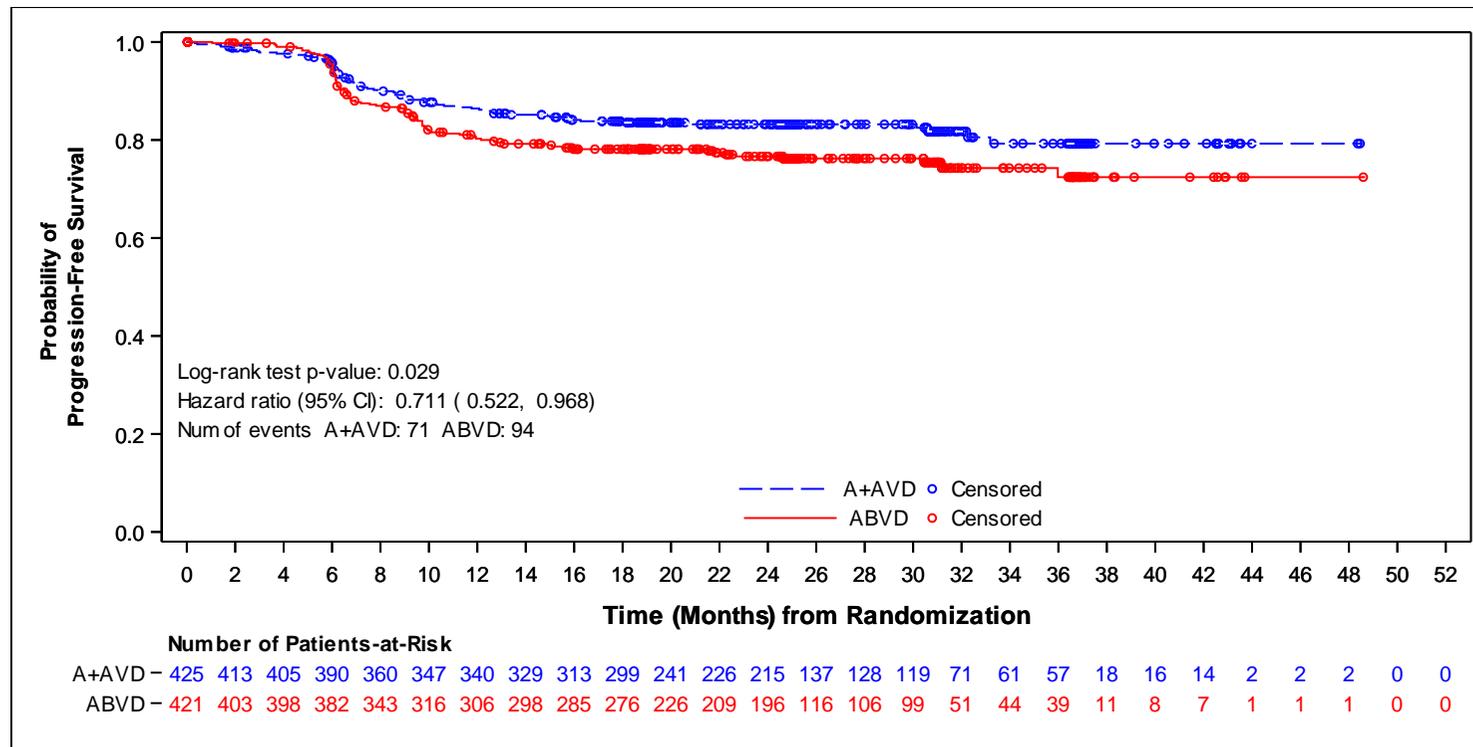


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Darstellung des progressionsfreien Überlebens (PFS) von Hodgkin-Lymphom-Patienten im Stadium IV in der Studie ECHOLON-1 gemäß Prüfarztbeurteilung

A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; CI: Konfidenzintervall

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+AVD-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Figure 99.2.5.2.B (14)

Die Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) gemäß Prüfarztbeurteilung (Abbildung 9) zeigt ab dem 6. Monat eine Separierung der beiden Studienarme zugunsten von Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD und nachfolgend eine höhere PFS-Wahrscheinlichkeit mit Brentuximab Vedotin plus AVD.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ECHELON-1 wurde entsprechend der internationalen Empfehlungen zur Therapie des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms durchgeführt (40, 41). Die Selektion der Studienpopulation (bisherig unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom) erfolgte gemäß den internationalen Standards, wie sie auch in Deutschland angewandt werden. Der Ablauf der Behandlung inklusive der Orientierung an Ergebnissen von Zwischenuntersuchungen (z. B. PET-Untersuchung nach Zyklus 2) erfolgte ebenfalls gemäß den internationalen Standards.

Die Vergleichstherapie ABVD spielt in Deutschland, insbesondere bei älteren Patienten, eine wichtige Rolle in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms im Stadium IV. Auf der Basis der Strategie der Erstlinientherapie-Eskalation unter Inkaufnahme einer höheren Toxizität empfiehlt die S3-Leitlinie der AWMF die Kombinationschemotherapie BEACOPP_{eskaliert}, allerdings nicht für Patienten ab 60 Jahre (19). Brentuximab Vedotin plus AVD bietet bei Hodgkin-Lymphom im Stadium IV für Patienten bis 60 Jahre und für Patienten über 60 Jahre gleichermaßen eine Verbesserung der Effektivität im Vergleich zu ABVD, ohne dass die höhere Toxizität jedoch eine Anwendung bei älteren Patienten ausschließt.

Die Komponenten des Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS) wurden wie international und auch in Deutschland üblich entsprechend den revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome erhoben (10). Die Ergebnisse der Studie ECHELON-1 für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) sind deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.3 Vollständige Remission (CR) – RCT

Tabelle 4-32: Operationalisierung von vollständige Remission (CR)

Studie	Operationalisierung
ECHELON-1	<p>Die vollständige Remission (CR) gemäß IRF-Beurteilung war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie ECHELON-1. Sie wurde zu zwei verschiedenen Zeitpunkten prädefiniert erfasst und analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Am Ende der randomisierten Behandlung gemäß IRF (A+AVD bzw. ABVD) • Am Ende der Erstlinienbehandlung gemäß IRF (nach Abschluss der randomisierten Behandlung oder einer alternativen Erstlinientherapie) <p><u>Definition:</u> Die CR war als Anteil der Patienten mit kompletter Rückbildung aller klinischen Anzeichen der Erkrankung und aller krankheitsassoziierten Symptome definiert. Die PET musste einen Deauville-Score ≤ 2 aufweisen.</p> <p>Die Beurteilung von Ansprechen und Krankheitsstatus erfolgte gemäß der allgemein anerkannten, von Cheson et al. 2007 publizierten revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome der internationalen Arbeitsgruppe (10) durch ein unabhängiges Prüfungskomitee (IRF), dessen Mitglieder für die Behandlungsallokation verblindet waren. Für ein CR müssen die folgenden vier Anforderungen erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) Verschwinden aller Hinweise auf die Krankheit (2) Bei FDG-anreichernden oder PET-positiven Lymphomen vor der Therapie war der Nachweis einer Masse zulässig, wenn der PET-Befund negativ war (2a); bei variabler FDG-Anreicherung oder PET-Negativität vor der Therapie war die Regression zu Normalgröße im CT gefordert (2b) (3) Leber/Milz nicht palpabel, Knötchen verschwunden (4) Infiltrate mussten bei der Wiederholungsbiopsie geklärt sein (bei unklarer Morphologie: negative Immunhistochemie) (10). <p>Basis der IRF-Beurteilungen waren CT- und PET-Untersuchungen zu den Zeitpunkten Screening, Zyklus 2 Tag 25 (± 1 Tag) und EoT (zwischen 3 und 7 Wochen nach Abschluss der Erstlinienbehandlung) sowie CT-Untersuchungen während der Nachbeobachtungs-Visiten nach Abschluss der Erstlinienbehandlung (alle 3 Monate im ersten Jahr, danach alle 6 Monate).</p> <p>Der Datenschnitt war am 20. April 2017. Für diese Nutzenbewertung wurde der Endpunkt vollständige Remission (CR) post-hoc in der zulassungskonformen Population (Stadium IV) analysiert.</p>
<p>A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; CR: Vollständige Remission; CT: Computertomographie; EoT: Visite zum Behandlungsende; IRF: Unabhängiges Prüfungskomitee; PET: Positronen-Emissionstomographie</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für vollständige Remission (CR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECHELON-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Erhebung der vollständigen Remission erfolgte durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRF), das für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet war. Die Analyse des Endpunktes CR war prädefiniert und erfolgte wie geplant.

Trotz des offenen Studiendesigns wird aufgrund der verblindeten Endpunkterhebung das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für vollständige Remission (CR) aus der Studie ECHELON-1

Studie: ECHELON-1, zulassungskonforme Population	Brentuximab Vedotin plus AVD		Kontrolltherapie (ABVD)		Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)				
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RRR [95 % KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Vollständige Remission (CR) zum Ende der randomisierten Behandlung	425	298 (70)	421	289 (69)	1,07 [0,80; 1,44]	1,02 [0,93; 1,12]	0,98 [0,89; 1,08]	1,5 [-5,3; 8,3]	0,655
Vollständige Remission (CR) zum Ende der Erstlinienbehandlung	425	298 (70)	421	290 (69)	1,06 [0,79; 1,42]	1,02 [0,93; 1,11]	0,98 [0,90; 1,08]	1,2 [-5,5; 8,0]	0,709
^a Fisher's Exact Test ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; CR: Vollständige Remission; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RRR: Reziprokes relatives Risiko; vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 99.2.11.1B (14)									

Für den Endpunkt vollständige Remission ergaben sich zu beiden analysierten Zeitpunkten (Ende der randomisierten Behandlung, Ende der Erstlinienbehandlung) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-34). Mit Brentuximab Vedotin plus AVD hatten zu beiden Zeitpunkten 70 % der Patienten eine vollständige Remission, mit der Kontrolltherapie (ABVD) waren es jeweils 69 %. Das relative Risiko betrug am Ende der randomisierten Behandlung 1,02 [95 %-KI: 0,93; 1,12]; p=0,655 und am Ende der Erstlinienbehandlung ebenfalls 1,02 [95 %-KI: 0,93; 1,11], p=0,709.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ECHELON-1 wurde entsprechend der internationalen Empfehlungen zur Therapie des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms durchgeführt (40, 41). Die Selektion der Studienpopulation (bislang unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom) erfolgte gemäß den internationalen Standards, wie sie auch in Deutschland angewandt werden. Der Ablauf der Behandlung inklusive der Orientierung an Ergebnissen von Zwischenuntersuchungen (z. B. PET-Untersuchung nach Zyklus 2) erfolgte ebenfalls gemäß den internationalen Standards. Die Vergleichstherapie ABVD spielt in Deutschland, insbesondere bei älteren Patienten, eine wichtige Rolle in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms im Stadium IV.

Der Endpunkt vollständige Remission (CR) wurde wie international und auch in Deutschland üblich entsprechend den revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome erhoben (10). Die Ergebnisse der Studie ECHELON-1 für den Endpunkt vollständige Remission (CR) sind deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.4 Ereignisfreies Überleben (EFS) – RCT

Tabelle 4-35: Operationalisierung von ereignisfreies Überleben (EFS)

Studie	Operationalisierung
ECHELON-1	<p>Das ereignisfreie Überleben (EFS) war ein sekundärer Endpunkt der Studie ECHELON-1.</p> <p><u>Definition:</u> Das EFS ist als die Zeit von der Randomisierung bis zum Therapieversagen jeder Ursache definiert: Krankheitsprogression, vorzeitiger Abbruch der randomisierten Behandlung unabhängig von der Ursache oder Tod jeder Ursache, was immer zuerst auftritt.</p> <p>Die Beurteilung von Ansprechen und Krankheitsstatus erfolgte gemäß der allgemein anerkannten, von Cheson et al. 2007 publizierten revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome einer internationalen Arbeitsgruppe (10) durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRF), dessen Mitglieder für die Behandlungsallokation verblindet waren. Basis der IRF-Beurteilungen waren CT- und PET-Untersuchungen zu den Zeitpunkten Screening, Zyklus 2 Tag 25 (± 1 Tag) und EoT (zwischen 3 und 7 Wochen nach Abschluss der Erstlinienbehandlung) sowie CT-Untersuchungen während der Nachbeobachtungs-Visiten nach Abschluss der Erstlinienbehandlung (alle 3 Monate im ersten Jahr, danach alle 6 Monate). Die Komponenten vorzeitiger Abbruch der randomisierten Behandlung und Tod jeder Ursache wurden durch nicht-verblindete Prüfarzte erhoben.</p> <p><u>Zensierung:</u> Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert.</p> <p><u>Analyse:</u> Der Endpunkt EFS wurde in der ITT-Population analysiert. Der Datenschnitt erfolgte am 20. April 2017. Für diese Nutzenbewertung wurde das ereignisfreie Überleben post-hoc in der zulassungskonformen Population (Stadium IV) analysiert.</p> <p>Das Hazard Ratio und die 95 %-Konfidenzintervalle wurden mit einem nicht stratifizierten Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärende Variable berechnet. Die Verteilung der EFS-Ereignisse für beide Behandlungsgruppen wurde mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.</p>
<p>CT: Computertomographie; EFS: Ereignisfreies Überleben; EoT: Visite zum Behandlungsende; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee; ITT: Intention to treat; PET: Positronen-Emissionstomographie</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ereignisfreies Überleben (EFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECHELON-1	niedrig	ja/nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Erhebung des Endpunkts erfolgte teilweise (Progression) durch ein unabhängiges Prüfkomitee, das für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet war. Die Komponenten vorzeitiger Abbruch der randomisierten Behandlung und Tod jeder Ursache wurden durch nicht-verblindete Prüfarzte erhoben. Die Analyse des Endpunktes war prädefiniert und erfolgte wie geplant.

Trotz des offenen Studiendesigns kann das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt aufgrund der IRF-verblindeten Erhebung der Komponenten Progression insgesamt als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für ereignisfreies Überleben (EFS) aus der Studie ECHELON-1

ECHELON-1 zulassungs- relevante Population Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus AVD				Kontrolltherapie (ABVD)				Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	25. Perzentile Monate [95 %-KI]	Zwei-Jahres-EFS KM % [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	25. Perzentile Monate [95 %-KI]	Zwei-Jahres-EFS KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Ereignisfreies Überleben	425	100 (24)	30,5 [11,8; NE]	77,0 [72,5; 80,7]	421	110 ^a (26)	16,6 [10,1; NE]	73,8 [69,2; 77,9]	0,898 [0,685; 1,177]	0,434

^a Ein Patient mit Datum des Behandlungsendes vor Randomisierung wurde nicht berücksichtigt. Dieser Patient wurde jedoch in die Ereignis-Darstellung (Tabelle 4-38) eingeschlossen.

AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EFS: Ereignisfreies Überleben; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: nicht erreicht; vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 98.2.12.1.C (14)

Tabelle 4-38: Beobachtungsdauer, EFS-Ereignisse und zensierte Patienten

ECHELON-1, zulassungskonforme Population	Brentuximab Vedotin plus AVD N=425	Kontrolltherapie (ABVD) N=421
Mediane Beobachtungsdauer, Monate [95 %-KI]	24,7 [24,51; 25,00]	24,8 [24,64; 25,00]
EFS-Ereignisse, n (%):		
Progression	60 (14)	71 (17)
Tod jeder Ursache	8 (2)	13 (3)
Vorzeitige Beendigung der randomisierten Therapie	32 (8)	27 (6)
Zensierte Patienten, n (%)	325 (76)	310 (74)
AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EFS: Ereignisfreies Überleben; KI: Konfidenzintervall Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 98.2.12.1.C (14)		

In der Studie ECHELON-1 zeigte sich nach einer medianen Beobachtungsdauer von 24,7 bzw. 24,8 Monaten mit Brentuximab Vedotin plus AVD ein tendenziell besseres ereignisfreies Überleben (EFS) als mit der Kontrolltherapie (ABVD). Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Mit Brentuximab Vedotin plus AVD entwickelten 23,5 % der Patienten ein Ereignis, mit ABVD 26,1 %. Das Zwei-Jahres-EFS betrug 77,0 % (Brentuximab Vedotin plus AVD) im Vergleich zu 73,8 % (ABVD). Das Hazard Ratio betrug 0,898 [95 %-KI: 0,685; 1,177], $p=0,434$ (Tabelle 4-37). Das 2-Jahres-EFS betrug mit A+AVD 77,0 %, mit ABVD waren es 73,8 %. Das mediane EFS wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Die 25. EFS-Perzentile betrug mit A+AVD 30,5 Monate, mit ABVD 16,6 Monate.

Wichtigstes EFS-Ereignis war die Progression (A+AVD: 60 Patienten, ABVD: 71 Patienten) gefolgt von der vorzeitigen Beendigung der randomisierten Therapie (A+AVD: 32 Patienten, ABVD: 27 Patienten) und dem Tod jeder Ursache (A+AVD: 8 Patienten, ABVD: 13 Patienten).

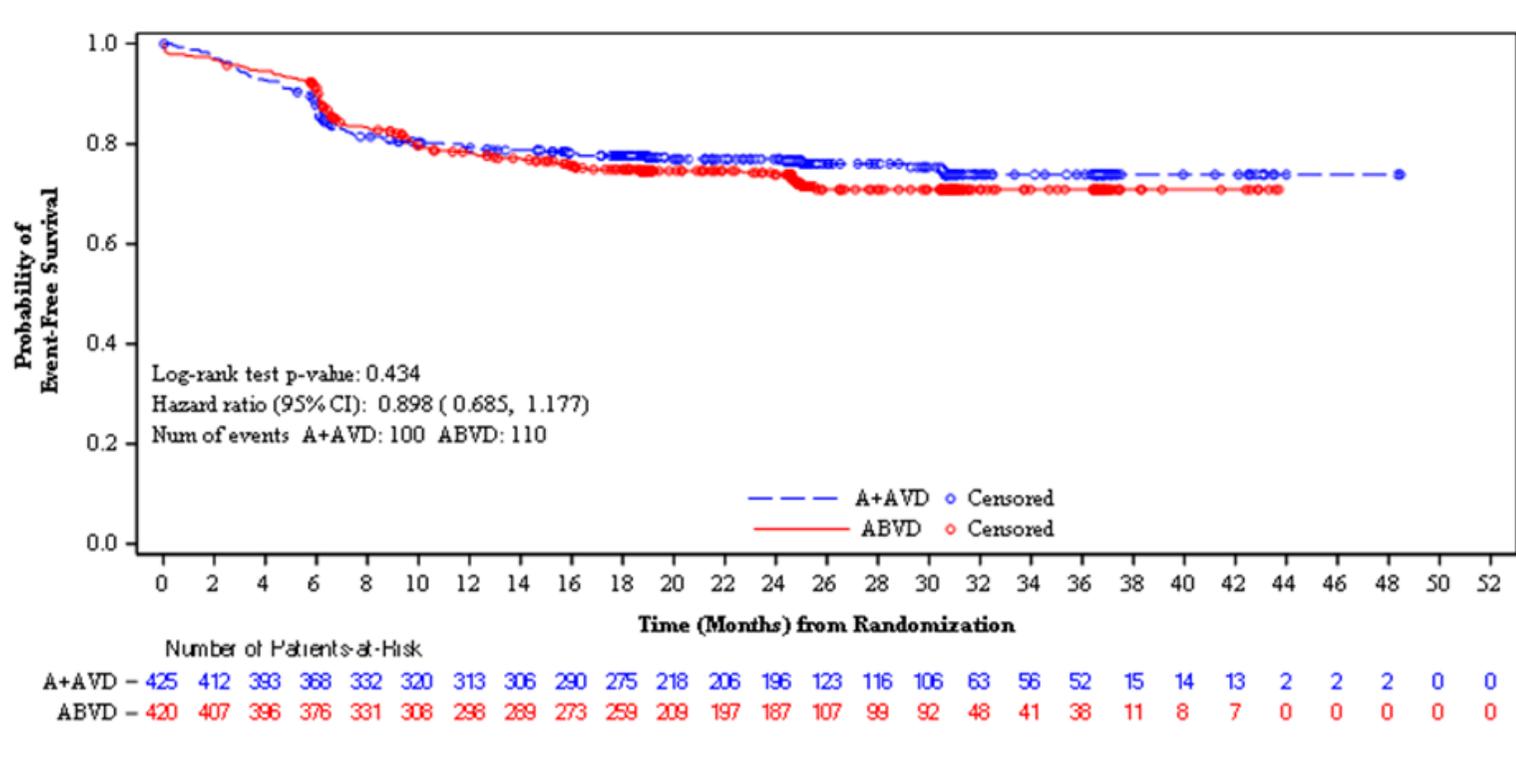


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Darstellung des ereignisfreien Überlebens (EFS) von HL-Patienten im Stadium IV in Studie ECHELON-1

A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; CI: Konfidenzintervall

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+AVD-Arms. Ein Patient mit Datum des Behandlungsendes vor Randomisierung wurde in dieser Darstellung nicht berücksichtigt.

Quelle: Zusatzanalysen, Figure 98.2.12.1.C (14)

Die Kaplan-Meier-Kurve des ereignisfreien Überlebens (PFS) (Abbildung 10) zeigt ab dem 8. Monat eine leichte Separierung der beiden Studienarme zugunsten von Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD und nachfolgend eine tendenziell leicht höhere EFS-Wahrscheinlichkeit mit Brentuximab Vedotin plus AVD.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ECHELON-1 wurde entsprechend der internationalen Empfehlungen zur Therapie des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms durchgeführt (40, 41). Die Selektion der Studienpopulation (bislang unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom) erfolgte gemäß den internationalen Standards, wie sie auch in Deutschland angewandt werden. Der Ablauf der Behandlung inklusive der Orientierung an Ergebnissen von Zwischenuntersuchungen (z. B. PET-Untersuchung nach Zyklus 2) erfolgte ebenfalls gemäß den internationalen Standards. Die Vergleichstherapie ABVD spielt in Deutschland, insbesondere bei älteren Patienten, eine wichtige Rolle in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms im Stadium IV.

Die Komponenten des Endpunktes ereignisfreies Überleben (EFS) wurden wie international und auch in Deutschland üblich erhoben. Die Komponenten Tod und vorzeitiger Behandlungsabbruch lassen sich objektiv erheben, die Erfassung eines Progress erfolgte entsprechend den revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome (10). Die Ergebnisse der Studie ECHELON-1 für den Endpunkt ereignisfreies Überleben (EFS) sind deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.5 Krankheitsfreies Überleben – RCT

Tabelle 4-39: Operationalisierung des krankheitsfreien Überlebens (DFS)

Studie	Operationalisierung
ECHELON-1	<p>Das krankheitsfreie Überleben (DFS) gemäß IRF-Beurteilung war ein sekundärer Endpunkt der Studie ECHELON-1.</p> <p><u>Definition:</u> Das DFS ist als die Zeit ab einer vollständigen Remission (CR) bis zum Rezidiv, bis zum Tod aufgrund des Lymphoms oder bis zu akuter Toxizität der Behandlung bei Patienten mit CR definiert.</p> <p>Die Beurteilung von Ansprechen und Krankheitsstatus (Erfassung von Rezidiven) erfolgte gemäß der allgemein anerkannten, von Cheson et al. 2007 publizierten revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome einer internationalen Arbeitsgruppe (10) durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRF), dessen Mitglieder für die Behandlungsallokation verblindet waren. Basis der IRF-Beurteilungen waren CT- und PET-Untersuchungen zu den Zeitpunkten Screening, Zyklus 2 Tag 25 (± 1 Tag) und EoT (zwischen 3 und 7 Wochen nach Abschluss der Erstlinienbehandlung) sowie CT-Untersuchungen während der Nachbeobachtungs-Visiten nach Abschluss der Erstlinienbehandlung (alle 3 Monate im ersten Jahr, danach alle 6 Monate).</p> <p><u>Zensierung:</u> Patienten ohne DFS-Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Beobachtung zensiert.</p> <p><u>Analyse:</u> Die DFS-Analysen wurden in der Subgruppe der Patienten der ITT-Population mit vollständiger Remission (CR) durchgeführt. Der Datenschnitt erfolgte am 20. April 2017. Für diese Nutzenbewertung wurde das krankheitsfreie Überleben post-hoc in der zulassungskonformen Population (Stadium IV) analysiert.</p> <p>Das Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle wurden mit einem nicht stratifizierten Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärender Variable berechnet. Die Verteilung der DFS-Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen wurde mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt. Zusätzlich werden Odds Ratio, relatives Risiko und Risikodifferenz dargestellt.</p>
<p>CR: Vollständige Remission; CT: Computertomographie; DFS: Krankheitsfreies Überleben; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EoT: Visite zum Behandlungsende; ITT: Intention to treat; IRF: unabhängiges Prüfkomitee; PET: Positronen-Emissionstomographie</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für krankheitsfreies Überleben (DFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECHELON-1	niedrig	ja/nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Erhebung des Endpunktes erfolgte in der Subpopulation der Patienten mit CR. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Erfassung von Rezidiven erfolgte durch ein unabhängiges Prüfkomitee, das für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet war. Die Analyse des Endpunktes DFS war prädefiniert und erfolgte wie geplant.

Trotz des offenen Studiendesigns wird aufgrund der verblindeten Endpunkterhebung das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für krankheitsfreies Überleben (DFS) aus der Studie ECHELON-1 (Hazard Ratio)

ECHELON-1, zulassungsrelevante Population Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus AVD				Kontrolltherapie (ABVD)				Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)	
	Patienten N	25. Perzentile mit Ereignis n (%)	Zwei-Jahres-DFS Monate [95 %-KI]	Zwei-Jahres-DFS KM % [95 %-KI]	Patienten N	25. Perzentile mit Ereignis n (%)	Zwei-Jahres-DFS Monate [95 %-KI]	Zwei-Jahres-DFS KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Krankheitsfreies Überleben	335	38 (11)	NE [NE; NE]	88,1 [83,6; 91,4]	327	58 (18)	NE [23,3; NE]	79,3 [73,7; 83,8]	0,624 [0,415; 0,940]	0,023

AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; DFS: Krankheitsfreies Überleben; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: nicht erreicht; vs.: versus
 Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 98.2.13.1.C (14)

Tabelle 4-42: Ergebnisse für krankheitsfreies Überleben (DFS) aus der Studie ECHELON-1 (dichotome Analyse)

Studie: ECHELON-1, zulassungskonforme Population Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus AVD		Kontrolltherapie (ABVD)		Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)				
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RRR [95 % KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Krankheitsfreies Überleben	335	38 (11)	327	58 (18)	0,59 [0,38; 0,92]	0,64 [0,44; 0,93]	1,56 [1,07; 2,29]	-6,39 [-11,8; 1,04]	0,01959

^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test
 ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RRR: Reziprokes relatives Risiko; vs.: versus
 Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 99.2.13.1.C (14)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-43: Ergebnisse für krankheitsfreies Überleben (DFS) aus der Studie ECHELON-1 (dichotome Analyse unter Berücksichtigung aller Patienten [ITT])

Studie: ECHELON-1, zulassungskonforme Population Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus AVD		Kontrolltherapie (ABVD)		Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)				
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RRR [95 % KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Krankheitsfreies Überleben	425	38 (9)	421	58 (14)	0,61 [0,40; 0,95]	0,65 [0,44; 0,95]	1,54 [1,05; 2,27]	-4,84 [-9,10; 0,57]	0,02670

^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test

ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ITT: Intention to treat; 95%KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RRR: Reziprokes relatives Risiko; vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 99.2.13.1.C (14)

Tabelle 4-44: Beobachtungsdauer, DFS-Ereignisse und zensierte Patienten

ECHELON-1, zulassungskonforme Population	Brentuximab Vedotin plus AVD N=335	Kontrolltherapie (ABVD) N=327
Mediane Beobachtungsdauer, Monate [95 %-KI]	22,7 [20,99; 23,03]	23,0 [22,67; 23,16]
DFS-Ereignisse, n (%):		
Rezidiv	37 (11)	51 (16)
Lymphombedingter Tod	1 (<1)	7 (2)
Akute Behandlungstoxizität	0	0
Zensierte Patienten, n (%)	297 (89)	269 (82)
AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; DFS: Krankheitsfreies Überleben; KI: Konfidenzintervall Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 98.2.13.1.C (14)		

In der Studie ECHELON-1 zeigte sich nach einer medianen Beobachtungsdauer von 22,7 bzw. 23,0 Monaten mit Brentuximab Vedotin plus AVD (A+AVD) ein statistisch signifikanter Vorteil für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) im Vergleich zur Kontrolltherapie (ABVD). Mit Brentuximab Vedotin plus AVD entwickelten 11,3 % der Patienten ein DFS-Ereignis, mit ABVD 17,7 %. Das Zwei-Jahres-DFS betrug 88,1 % mit Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu 79,3 % mit ABVD. Das Hazard Ratio betrug 0,624 [95 %-KI: 0,415; 0,940], $p=0,023$ (Tabelle 4-41). Das entspricht einer 38 %-igen Senkung des relativen DFS-Risikos. Das 2-Jahres-DFS betrug mit A+AVD 88,1 %, mit ABVD waren es 79,3 %. Das mediane DFS wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Die 25. DFS-Perzentile wurde in beiden Behandlungsarmen ebenfalls nicht erreicht. Das relative Risiko betrug 0,64 [95 %-KI: 0,44; 0,93], $p=0,01959$. Das relative Risiko unter Berücksichtigung aller Patienten [ITT] betrug 0,65 [95 %-KI: 0,44; 0,95], $p=0,02670$.

Wichtigstes DFS-Ereignis war das Rezidiv (A+AVD: 37 Patienten; ABVD: 51 Patienten), gefolgt vom lymphombedingten Tod (A+AVD: 1 Patient; ABVD: 7 Patienten). Akute Behandlungstoxizität war bei keinem Patienten das DFS-Ereignis.

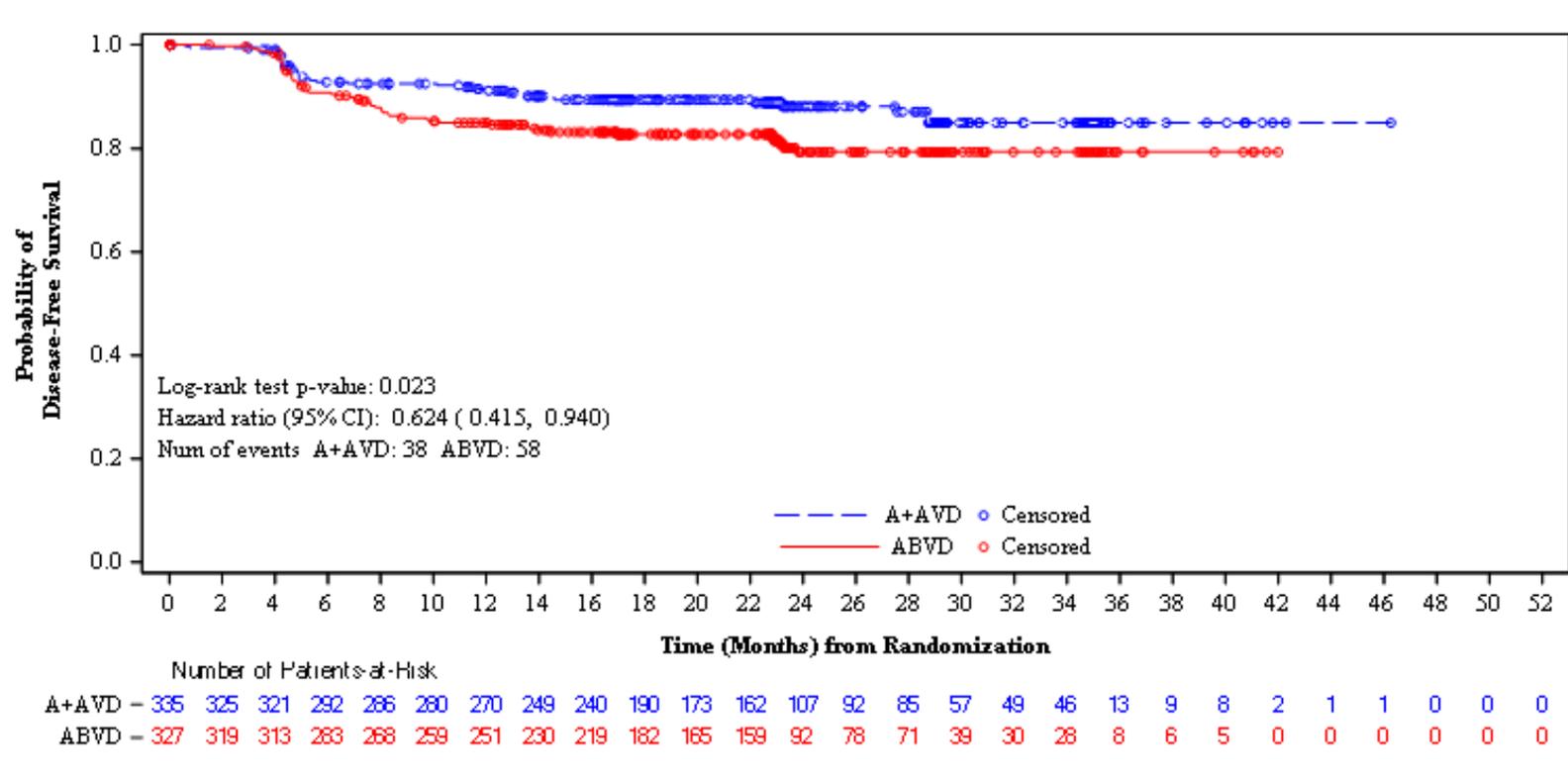


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Darstellung des krankheitsfreien Überlebens von HL-Patienten im Stadium IV in der Studie ECHELON-1

A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; CI: Konfidenzintervall

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+AVD-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Figure 98.2.13.1.C (14)

Die Kaplan-Meier-Kurve des krankheitsfreien Überlebens (DFS) (Abbildung 11) zeigt ab dem 6. Monat eine Separierung der beiden Studienarme zugunsten von Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD und nachfolgend konstant eine höhere DFS-Wahrscheinlichkeit mit Brentuximab Vedotin plus AVD.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ECHELON-1 wurde entsprechend der internationalen Empfehlungen zur Therapie des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms durchgeführt (40, 41). Die Selektion der Studienpopulation (bislang unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom) erfolgte gemäß den internationalen Standards, wie sie auch in Deutschland angewandt werden. Der Ablauf der Behandlung inklusive der Orientierung an Ergebnissen von Zwischenuntersuchungen (z. B. PET-Untersuchung nach Zyklus 2) erfolgte ebenfalls gemäß den internationalen Standards. Die Vergleichstherapie ABVD spielt in Deutschland, insbesondere bei älteren Patienten, eine wichtige Rolle in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms im Stadium IV.

Die Komponenten des Endpunktes krankheitsfreies Überleben (DFS) wurden wie international und auch in Deutschland üblich erhoben. Die Komponenten Tod und akute Behandlungstoxizität lassen sich objektiv erheben, die Erfassung eines Progress erfolgte entsprechend den revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome (10). Die Ergebnisse der Studie ECHELON-1 für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) sind deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.6 Objektive Ansprechrate (ORR) – RCT

Tabelle 4-45: Operationalisierung von objektive Ansprechrate (ORR)

Studie	Operationalisierung
ECHELON-1	<p>Die objektive Ansprechrate (ORR) gemäß IRF-Beurteilung war ein sekundärer Endpunkt der Studie ECHELON-1.</p> <p><u>Definition:</u> Die ORR war als die Summe aus vollständiger Remission (CR) und Teilremission (PR) definiert.</p> <p>Die Beurteilung von Ansprechen und Krankheitsstatus erfolgte gemäß der allgemein anerkannten, von Cheson et al. 2007 publizierten revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome einer internationalen Arbeitsgruppe (10) durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRF), dessen Mitglieder für die Behandlungsallokation verblindet waren. Basis der IRF-Beurteilungen waren CT- und PET-Untersuchungen zu den Zeitpunkten Screening, Zyklus 2 Tag 25 (± 1 Tag) und EoT (zwischen 3 und 7 Wochen nach Abschluss der Erstlinienbehandlung) sowie CT-Untersuchungen während der Nachbeobachtungs-Visiten nach Abschluss der Erstlinienbehandlung (alle 3 Monate im ersten Jahr, danach alle 6 Monate).</p> <p>Als weitere Analysen werden die Raten der Patienten mit Deauville-Score ≤ 2 und ≤ 3 präsentiert (PET-Befund) (43). Ein Deauville-Score > 2 zum Ende der Erstlinientherapie wurde in der Studie ECHELON-1 als Abwesenheit einer vollständigen Remission gewertet, während die LUGANO-Kriterien auch einen Deauville-Score von 3 unter bestimmten Voraussetzungen als vollständige Remission werten (24).</p> <p><u>Analyse:</u> Die Analyse der ORR erfolgte in der ITT-Population. Der Datenschnitt war am 20. April 2017. Für diese Nutzenbewertung wurde die objektive Ansprechrate post-hoc in der zulassungskonformen Population (Stadium IV) analysiert.</p>
<p>CR: Vollständige Remission; CT: Computertomographie; EoT: Visite zum Behandlungsende; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee; ITT: Intention to treat; PET: Positronen-Emissionstomographie; PR: Teilremission</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für objektive Ansprechrates (ORR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECHELON-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Erhebung der objektiven Ansprechrates (ORR) erfolgte durch ein unabhängiges Prüfkomitee, das für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet war. Die Analyse des Endpunktes ORR war prädefiniert und erfolgte wie geplant.

Trotz des offenen Studiendesigns wird aufgrund der verblindeten Endpunkterhebung das Verzerrungspotential für den Endpunkt ORR als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für objektive Ansprechrate (ORR) aus der Studie ECHELON-1

Studie: ECHELON-1, zulassungskonforme Population Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus AVD		Kontrolltherapie (ABVD)		Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)				
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RRR [95 % KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Objektive Ansprechrate (ORR) zum Ende der randomisierten Behandlung	425	362 (85)	421	348 (83)	1,21 [0,83; 1,74]	1,03 [0,97; 1,09]	0,97 [0,92; 1,03]	2,5 [-4,3; 9,2]	0,350
^a Fisher's Exact Test ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RRR: Reziprokes relatives Risiko; vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 99.2.11.1B (14)									

Die objektive Ansprechrate (ORR, CR plus PR) zum Ende der randomisierten Behandlung war mit Brentuximab Vedotin plus AVD numerisch größer als mit der Kontrolltherapie ABVD. Statistisch signifikante Unterschiede wurden jedoch nicht beobachtet. In der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe hatten 85 % der Patienten ein objektives Ansprechen, mit der Kontrolltherapie (ABVD) waren es 83 % der Patienten. Das relative Risiko zugunsten von Brentuximab Vedotin plus AVD betrug 1,03 [95 %-KI: 0,97; 1,09]; p=0,350.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Deauville-Score (PET-Befund) nach Beendigung der Erstlinienbehandlung aus der Studie ECHELON-1

Studie: ECHELON-1, zulassungskonforme Population Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus AVD		Kontrolltherapie (ABVD)		Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)				
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RRR [95 % KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Deauville-Score ≤3	425	358 (84)	421	342 (81)	1,23 [0,86; 1,76]	1,04 [0,97; 1,10]	0,96 [0,91; 1,03]	3,0 [-3,8; 9,7]	0,275
Deauville-Score ≤2	425	355 (84)	421	333 (79)	1,34 [0,95; 1,90]	1,06 [0,99; 1,13]	0,95 [0,88; 1,01]	4,4 [-2,4; 11,1]	0,112

^a Fisher's Exact Test

ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PET: Positronen-Emissionstomographie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RRR: Reziprokes relatives Risiko; vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 99.2.11.1.B (14)

In der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe hatten nach Beendigung der Erstlinienbehandlung numerisch mehr Patienten negative PET-Befunde als bei Behandlung mit ABVD. Einen Deauville-Score ≤2 hatten 83,5 % der Brentuximab Vedotin plus AVD-Patienten im Vergleich zu 79,1 % der ABVD-Patienten (Relatives Risiko: 1,06 [95 %-KI: 0,99; 1,16]; p=0,112). Einen Deauville-Score ≤3 wiesen 84,2 % der Brentuximab Vedotin plus AVD-Patienten auf im Vergleich zu 81,2 % der ABVD-Patienten (Relatives Risiko: 1,04 [95 %-KI: 0,97; 1,10]; p=0,275).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ECHELON-1 wurde entsprechend der internationalen Empfehlungen zur Therapie des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms durchgeführt (40, 41). Die Selektion der Studienpopulation (bislang unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom) erfolgte gemäß den internationalen Standards, wie sie auch in Deutschland angewandt werden. Der Ablauf der Behandlung inklusive der Orientierung an Ergebnissen von Zwischenuntersuchungen (z. B. PET-Untersuchung nach Zyklus 2) erfolgte ebenfalls gemäß den internationalen Standards. Die Vergleichstherapie ABVD spielt in Deutschland, insbesondere bei älteren Patienten, eine wichtige Rolle in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms im Stadium IV.

Der Endpunkt objektive Ansprechrates (ORR) wurde wie international und auch in Deutschland üblich entsprechend den revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome erhoben (10). Die Ergebnisse der Studie ECHELON-1 für den Endpunkt objektive Ansprechrates (ORR) sind deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.7 Dauer des Ansprechens (DOR) – RCT

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Dauer des Ansprechens (DOR)

Studie	Operationalisierung
ECHELON-1	<p>Die Dauer des Ansprechens (DOR) gemäß IRF-Beurteilung war ein sekundärer Endpunkt der Studie ECHELON-1.</p> <p><u>Definition:</u> Die Dauer des Ansprechens ist als die Zeit ab der ersten Dokumentation eines objektiven Ansprechens (OR), d.h. CR oder PR, bis zum Rezidiv/zur Krankheitsprogression bei Patienten mit objektivem Ansprechen definiert.</p> <p>Die Beurteilung von Ansprechen und Krankheitsstatus erfolgte gemäß der allgemein anerkannten, von Cheson et al. 2007 publizierten revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome einer internationalen Arbeitsgruppe (10) durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRF), dessen Mitglieder für die Behandlungsallokation verblindet waren. Basis der IRF-Beurteilungen waren CT- und PET-Untersuchungen zu den Zeitpunkten Screening, Zyklus 2 Tag 25 (± 1 Tag) und EoT (zwischen 3 und 7 Wochen nach Abschluss der Erstlinienbehandlung) sowie CT-Untersuchungen während der Nachbeobachtungs-Visiten nach Abschluss der Erstlinienbehandlung (alle 3 Monate im ersten Jahr, danach alle 6 Monate).</p> <p><u>Zensierung:</u> Patienten ohne Dokumentation von Rezidiv/Progression wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Beobachtung zensiert. Patienten, die verstarben und nach dem CR/PR keine Progression/Rezidiv hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Untersuchung vor oder zum Zeitpunkt des Versterbens zensiert.</p> <p><u>Analyse:</u> Die DOR-Analysen wurden in der Subgruppe der Patienten der ITT-Population mit objektivem Ansprechen durchgeführt. Der Datenschnitt erfolgte am 20. April 2017. Für diese Nutzenbewertung wurde die Dauer des Ansprechens post-hoc in der zulassungskonformen Population (Stadium IV) analysiert.</p> <p>Das Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle wurden mit einem nicht stratifizierten Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärende Variable berechnet. Die Verteilung der DOR-Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen wurde mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.</p>
<p>CR: Vollständige Remission; CT: Computertomographie; DOR: Dauer des Ansprechens; IRF: unabhängiges Prüfkomitee; OR: Objektives Ansprechen; PET: Positronen-Emissionstomographie; PR: Teilremission</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Dauer des Ansprechens (DOR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECHELON-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Erhebung des Endpunktes erfolgte in der Subpopulation der Patienten mit CR oder PR. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch ein unabhängiges Prüfkomitee, das für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet war. Die Analyse des Endpunktes Dauer des Ansprechens war prädefiniert und erfolgte wie geplant.

Trotz des offenen Studiendesigns wird aufgrund der verblindeten Endpunkterhebung das Verzerrungspotential für den Endpunkt Dauer des Ansprechens als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens (DOR) aus der Studie ECHELON-1

ECHELON-1, zulassungsrelevante Population Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus AVD				Kontrolltherapie (ABVD)				Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	25. Perzentile Monate [95 %-KI]	2-Jahres-DOR KM % [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	25. Perzentile Monate [95 %-KI]	2-Jahres-DOR KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Dauer des Ansprechens	405	58 (14)	NE [NE; NE]	85,0 [80,8; 88,4]	390	67 (17)	NE [23,8; NE]	79,4 [74,3; 83,6]	0,815 [0,574; 1,159]	0,253

AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; DOR: Dauer des Ansprechens; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: nicht erreicht; vs.: versus
 Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 98.2.14.1.C (14)

Tabelle 4-52: Beobachtungsdauer, DOR-Ereignisse und zensierte Patienten

ECHELON-1, zulassungskonforme Population	Brentuximab Vedotin plus AVD N=405	Kontrolltherapie (ABVD) N=390
Mediane Beobachtungsdauer, Monate [95 %-KI]	22,8 [22,60; 23,06]	22,9 [22,67; 23,10]
Gründe für DOR-Ereignisse, n (%): Rezidiv/Progression	58 (14)	67 (17)
Zensierte Patienten, n (%):	347 (86)	323 (83)
AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; DOR: Dauer des Ansprechens; KI: Konfidenzintervall Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 98.2.14.1.C (14)		

Die Dauer des Ansprechens war in der Studie ECHELON-1 bei einer medianen Beobachtungsdauer von 22,8 bzw. 22,9 Monaten mit Brentuximab Vedotin plus AVD (A+AVD) tendenziell länger als mit ABVD. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Mit A+AVD hatten 58 (14,3 %) Patienten ein DOR-Ereignis (Rezidiv/Progression), mit ABVD 67 (17,2 %). Das Hazard Ratio betrug 0,815 [95 %-KI: 0,574; 1,159], $p=0,253$ (Tabelle 4-52). Die 2-Jahres-DOR betrug mit A+AVD 85,0 %, mit ABVD waren es 79,4 %. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Die 25. DOR-Perzentile wurde in beiden Behandlungsarmen ebenfalls nicht erreicht.

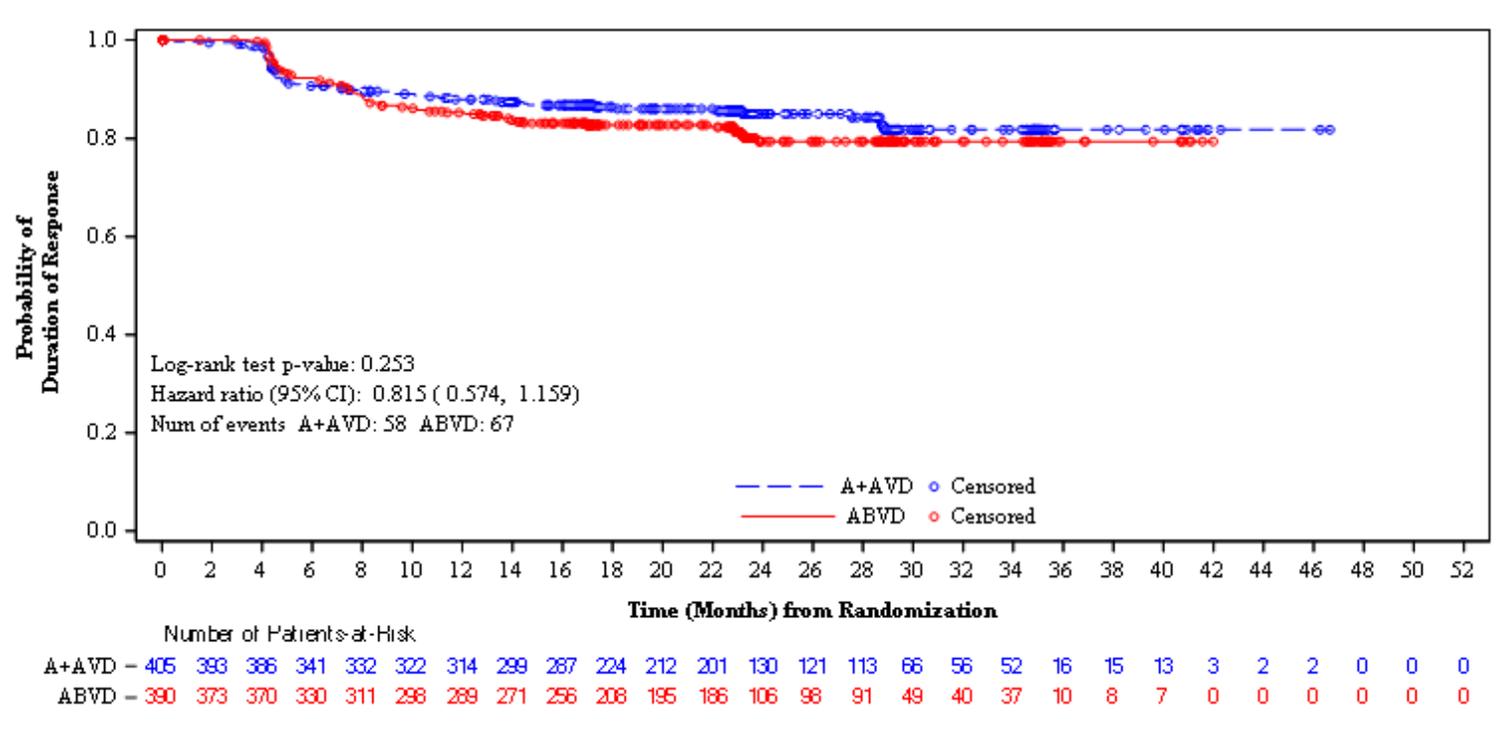


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Darstellung der Dauer des Ansprechens (DOR) von HL-Patienten im Stadium IV in der Studie ECHELON-1

A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; CI: Konfidenzintervall

Ein Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+AVD-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Figure 98.2.14.1.C (14)

Die Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des Ansprechens (DOR) (Abbildung 12) zeigt ab dem 8. Monat eine Separierung der beiden Studienarme zugunsten von Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD und nachfolgend eine tendenziell längere DOR-Wahrscheinlichkeit mit Brentuximab Vedotin plus AVD.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ECHELON-1 wurde entsprechend der internationalen Empfehlungen zur Therapie des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms durchgeführt (40, 41). Die Selektion der Studienpopulation (bislang unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom) erfolgte gemäß den internationalen Standards, wie sie auch in Deutschland angewandt werden. Der Ablauf der Behandlung inklusive der Orientierung an Ergebnissen von Zwischenuntersuchungen (z. B. PET-Untersuchung nach Zyklus 2) erfolgte ebenfalls gemäß den internationalen Standards. Die Vergleichstherapie ABVD spielt in Deutschland, insbesondere bei älteren Patienten, eine wichtige Rolle in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms im Stadium IV.

Der Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) wurde wie international und auch in Deutschland üblich entsprechend den revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome erhoben (10). Die Ergebnisse der Studie ECHELON-1 für den Endpunkt Dauer des Ansprechens (DOR) sind deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.8 Dauer der vollständigen Remission (DOCR) – RCT

Tabelle 4-53: Operationalisierung von Dauer der vollständigen Remission (DOCR)

Studie	Operationalisierung
ECHELON-1	<p>Die Dauer der vollständigen Remission (DOCR) gemäß IRF-Beurteilung war ein sekundärer Endpunkt der Studie ECHELON-1.</p> <p><u>Definition:</u> Die Dauer der vollständigen Remission ist als die Zeit ab der ersten Dokumentation einer vollständigen Remission (CR) bis zum Rezidiv bei Patienten mit vollständiger Remission (CR) definiert.</p> <p>Die Beurteilung von Ansprechen und Krankheitsstatus erfolgte gemäß der allgemein anerkannten, von Cheson et al. 2007 publizierten revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome einer internationalen Arbeitsgruppe (10) durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRF), dessen Mitglieder für die Behandlungsallokation verblindet waren. Basis der IRF-Beurteilungen waren CT- und PET-Untersuchungen zu den Zeitpunkten Screening, Zyklus 2 Tag 25 (± 1 Tag) und EoT (zwischen 3 und 7 Wochen nach Abschluss der Erstlinienbehandlung) sowie CT-Untersuchungen während der Nachbeobachtungs-Visiten nach Abschluss der Erstlinienbehandlung (alle 3 Monate im ersten Jahr, danach alle 6 Monate).</p> <p><u>Zensierung:</u> Patienten ohne Dokumentation eines Rezidivs wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Beobachtung zensiert. Patienten, die verstarben und nach dem CR kein Rezidiv hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Untersuchung vor oder zum Zeitpunkt des Versterbens zensiert.</p> <p><u>Analyse:</u> Die DOCR-Analysen wurden in der Subgruppe der Patienten der ITT-Population mit vollständiger Remission (CR) durchgeführt. Der Datenschnitt erfolgte am 20. April 2017. Für diese Nutzenbewertung wurde die Dauer der vollständigen Remission post-hoc in der zulassungskonformen Population (Stadium IV) analysiert.</p> <p>Das Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle wurden mit einem nicht stratifizierten Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärende Variable berechnet. Die Verteilung der DOCR-Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen wurde mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.</p>
<p>CR: Vollständige Remission; CT: Computertomographie; DOCR: Dauer der vollständigen Remission; EoT: Visite zum Behandlungsende; IRF: unabhängiges Prüfkomitee; OR: Objektives Ansprechen; PET: Positronen-Emissionstomographie</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Dauer der vollständigen Remission (DOCR) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECHELON-1	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Erhebung des Endpunktes erfolgte in der Subpopulation der Patienten mit CR. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch ein unabhängiges Prüfkomitee, das für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet war. Die Analyse des Endpunktes Dauer der vollständigen Remission war prädefiniert und erfolgte gemäß Analyseplan.

Trotz des offenen Studiendesigns wird aufgrund der verblindeten Endpunkterhebung das Verzerrungspotential für den Endpunkt Dauer der vollständigen Remission als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Dauer der vollständigen Remission (DOCR) aus der Studie ECHELON-1

ECHELON-1, zulassungsrelevante Population Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus AVD				Kontrolltherapie (ABVD)				Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	25. Perzentile Monate [95 %-KI]	2-Jahres-DOCR KM % [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	25. Perzentile Monate [95 %-KI]	2-Jahres-DOCR KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
DOCR	335	37 (11)	NE [NE; NE]	88,4 [83,9; 91,6]	327	51 (16)	NE [NE; NE]	81,1 [75,5; 85,5]	0,688 [0,450; 1,050]	0,081

AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; DOCR: Dauer der vollständigen Remission; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: nicht erreicht; vs.: versus
 Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 98.2.16.1.C (14)

Tabelle 4-56: Beobachtungsdauer, DOCR-Ereignisse und zensierte Patienten

ECHELON-1, zulassungskonforme Population	Brentuximab Vedotin plus AVD N=335	Kontrolltherapie (ABVD) N=327
Mediane Beobachtungsdauer, Monate [95 %-KI]	22,7 [20,99; 23,03]	22,9 [22,57; 23,10]
Gründe für DOCR- Ereignisse, n (%): Rezidiv	37 (11)	51 (16)
Zensierte Patienten, n (%):	298 (89)	276 (84)
AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; DOCR: Dauer der vollständigen Remission; KI: Konfidenzintervall Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 98.2.16.1.C (14)		

Die Dauer der vollständigen Remission (DOCR) war bei einer medianen Beobachtungsdauer von 22,7 bzw. 22,9 Monaten mit Brentuximab Vedotin plus AVD (A+AVD) tendenziell länger als mit ABVD. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Mit A+AVD hatten 37 (11,0 %) Patienten ein DOCR-Ereignis, mit ABVD 51 (15,6 %) Patienten. Das Hazard Ratio betrug 0,688 [95 %-KI: 0,450; 1,050], p=0,081 (Tabelle 4-55).

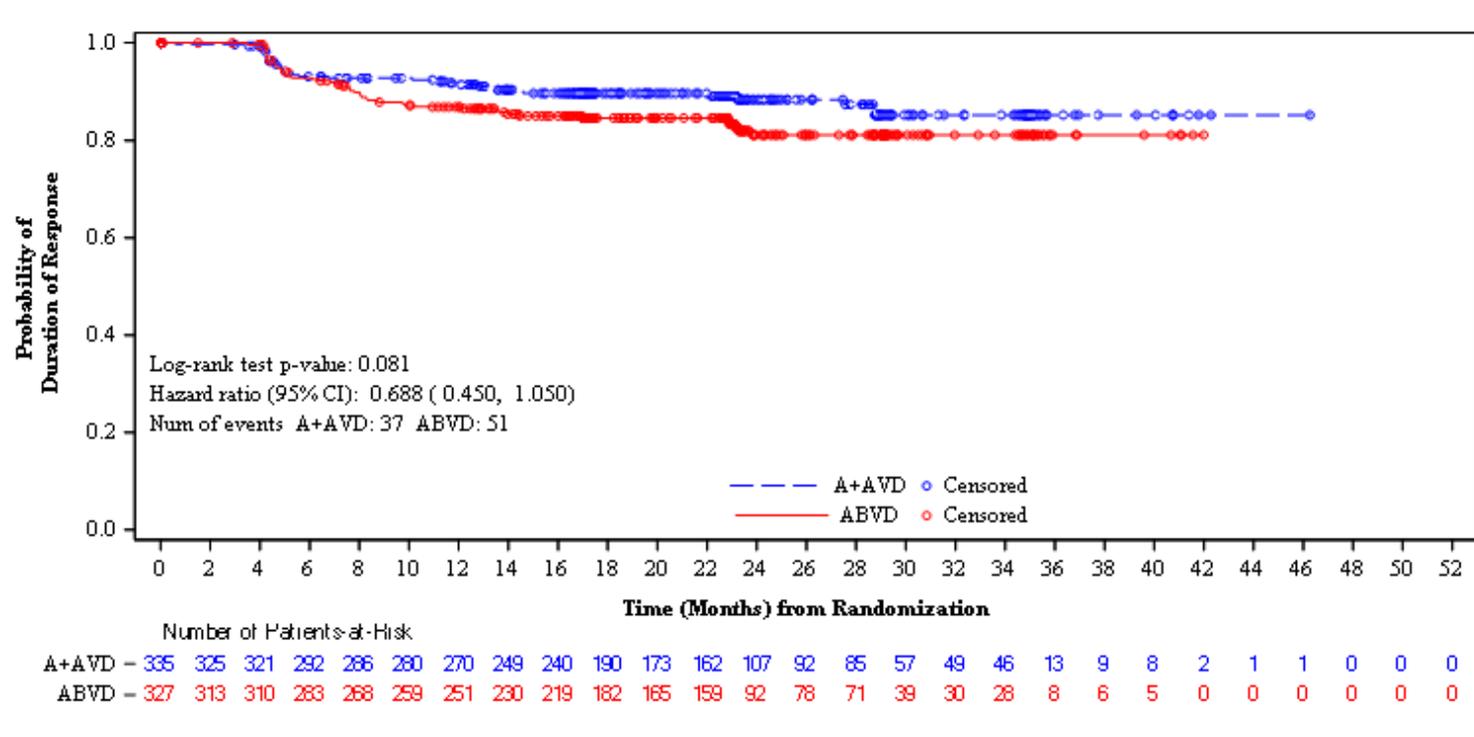


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Darstellung der Dauer der vollständigen Remission von Hodgkin-Lymphom-Patienten im Stadium IV in der Studie ECHELON-1

A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; CI: Konfidenzintervall

Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+AVD-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Figure 98.2.16.1.C (14)

Die Kaplan-Meier-Kurve der Dauer vollständigen Remission (DOCR) (Abbildung 13) zeigt ab dem 8. Monat eine Separierung der beiden Studienarme zugunsten von Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD und nachfolgend eine tendenziell längere DOCR mit Brentuximab Vedotin plus AVD.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ECHELON-1 wurde entsprechend der internationalen Empfehlungen zur Therapie des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms durchgeführt (40, 41). Die Selektion der Studienpopulation (bislang unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom) erfolgte gemäß den internationalen Standards, wie sie auch in Deutschland angewandt werden. Der Ablauf der Behandlung inklusive der Orientierung an Ergebnissen von Zwischenuntersuchungen (z. B. PET-Untersuchung nach Zyklus 2) erfolgte ebenfalls gemäß den internationalen Standards. Die Vergleichstherapie ABVD spielt in Deutschland, insbesondere bei älteren Patienten, eine wichtige Rolle in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms im Stadium IV.

Der Endpunkt Dauer der vollständigen Remission (DOCR) wurde wie international und auch in Deutschland üblich entsprechend den revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome erhoben (10). Die Ergebnisse der Studie ECHELON-1 für den Endpunkt Dauer der vollständigen Remission (DOCR) sind deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.9 Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT)/ Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie (TTSNT) – RCT

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT)/ Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie

Studie	Operationalisierung
ECHELON-1	<p>Die Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT) und die Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie (TTSNT) sind post-hoc definierte Endpunkte.</p> <p><u>Definitionen:</u> Die Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT) war als die Zeit ab Randomisierung bis zur Einleitung einer weiteren antineoplastischen Therapie definiert. Der Endpunkt wurde auf zwei verschiedene Weisen erhoben, unter Einschluss einer folgenden Strahlentherapie und unter Ausschluss einer folgenden Strahlentherapie (d.h. unter ausschließlicher Berücksichtigung von Chemotherapie).</p> <p>Die Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie (TTSNT) war als die Zeit ab der Randomisierung bis zur Einleitung der zweiten antineoplastischen Folgetherapie definiert. Der Endpunkt wurde unter Einschluss von Strahlentherapie erhoben (d.h. Strahlentherapie wurde als Folgetherapie gewertet).</p> <p><u>Zensierung:</u> Patienten ohne antineoplastische Folgetherapie (bzw. ohne zweite antineoplastische Folgetherapie) wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Beobachtung zensiert.</p> <p><u>Analyse:</u> Die TTNT/TTSNT wurden in der ITT-Population analysiert (Time to event-Analyse). Der Datenschnitt erfolgte am 20. April 2017. Für diese Nutzenbewertung wurden beide Endpunkte post-hoc in der zulassungskonformen Population (Stadium IV) analysiert. Die präsentierte Hazard Ratio und die zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle basieren auf einem nicht-stratifizierten Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als erklärende Variable. Der p-Wert wurde mit einem nicht-stratifizierten Log-Rank-Test berechnet. Die Verteilung der Ereignisse wurde für beide Behandlungsgruppen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.</p>
ITT: Intention to treat; TTNT: Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie; TTSNT: Zeit bis zweiten antineoplastischen Folgetherapie	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie/ Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECHELON-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie und die Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie waren post-hoc definierte Endpunkte und wurden vom nicht-verblindeten Prüfarzt erhoben.

Das Verzerrungspotential für die Endpunkte Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT) und die Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie (TTSNT) werden in der Gesamtschau als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT)/ Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie (TTSNT) aus der Studie ECHELON-1

ECHELON-1 zulassungs- relevante Population Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus AVD				Kontrolltherapie (ABVD)				Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)	
	Patienten N	mit Ereignis n (%)	25. Perzentile Monate [95 %-KI]	Zwei-Jahres- TTNT KM % [95 %-KI]	Patienten N	mit Ereignis n (%)	25. Perzentile Monate [95 %-KI]	Zwei-Jahres- TTNT KM % [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]	p-Wert
TTNT inkl. Bestrahlung	425	85 (20)	NE [30,2; NE]	79,7 [75,4; 83,3]	421	100 (24)	21,2 [10,9; NE]	74,8 [70,1; 78,8]	0,801 [0,600; 1,070]	0,132
TTNT exkl. Bestrahlung	425	56 (13)	NE [NE; NE]	86,9 [83,1; 89,9]	421	77 (18)	NE [32,2; NE]	80,6 [76,3; 84,2]	0,680 [0,482; 0,959]	0,027
TTSNT	425	34 (8)	NE [NE; NE]	91,9 [88,6; 94,2]	421	52 (12)	NE [38,9; NE]	86,6 [82,7; 89,7]	0,613 [0,398; 0,944]	0,025

AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; exkl.: exklusive; inkl.: inklusive; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: nicht erreicht; TTNT: Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie; TTSNT: Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie; vs.: versus
Quelle: Zusatzanalysen, Tabellen 96.2.5.1.1, 96.2.5.2.1; 97.2.8.7 (14)

Für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (inklusive Bestrahlung) zeigte sich ein numerischer Vorteil für den Brentuximab Vedotin plus AVD-Arm im Vergleich zum ABVD-Arm. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (Hazard Ratio: 0,801 [95 %-KI: 0,600; 1,070], p=0,132) (Tabelle 4-59).

Für die Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (exklusive Bestrahlung) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für den Brentuximab Vedotin plus AVD-Arm im Vergleich zur ABVD-Gruppe. Das Hazard Ratio betrug 0,680 [95 %-KI: 0,482; 0,959], p=0,027.

Für die Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für den Brentuximab Vedotin plus AVD-Arm im Vergleich zur ABVD-Gruppe. Das Hazard Ratio betrug 0,613 [95 %-KI: 0,398; 0,944], p=0,025.

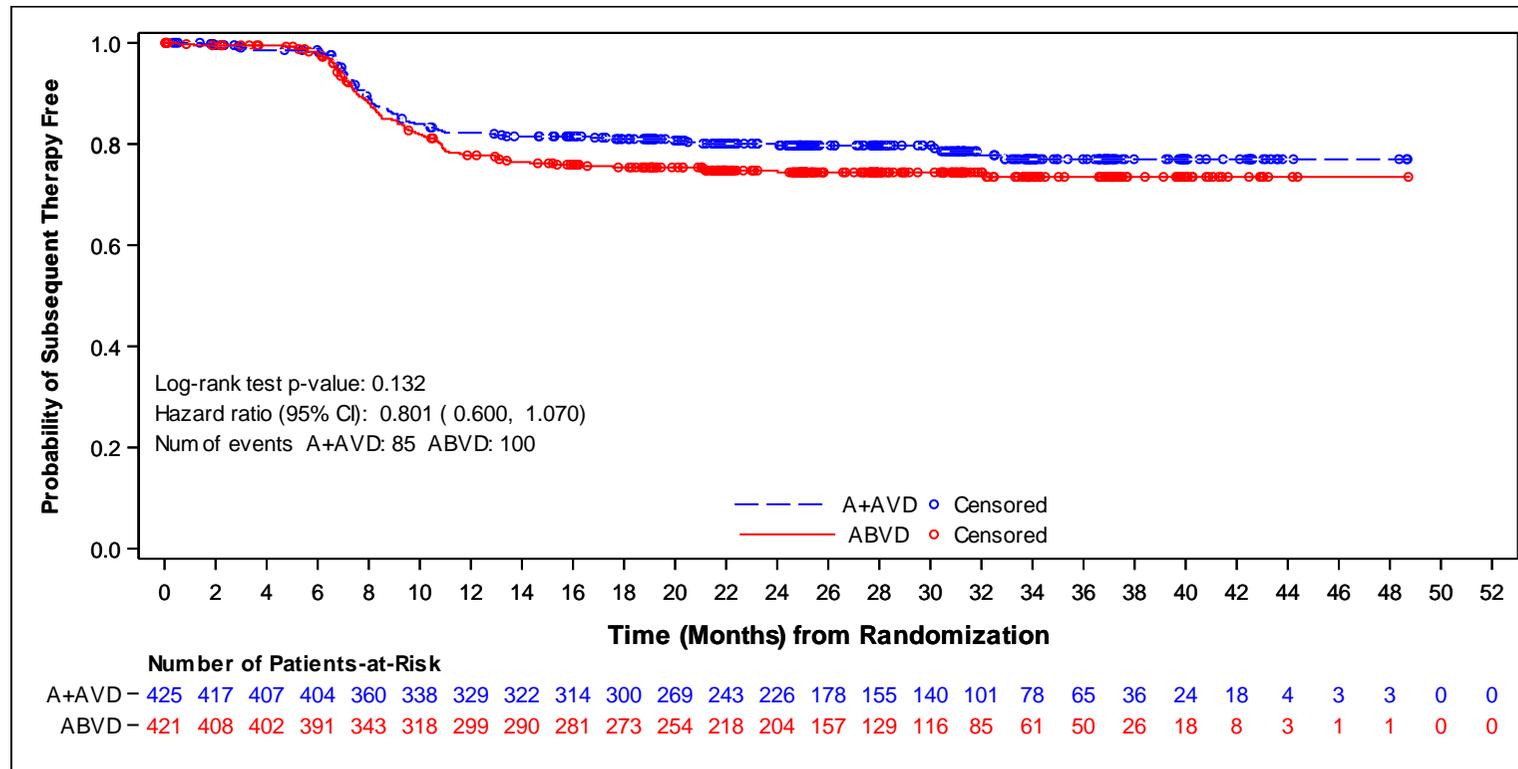


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (inklusive Bestrahlung) von HL-Patienten im Stadium IV in der Studie ECHELON-1

A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; CI: Konfidenzintervall

Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+AVD-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Figure 96.2.5.1.1 (14)

Die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (inklusive Bestrahlung) (Abbildung 14) zeigt ab dem 8. Monat eine Separierung der beiden Studienarme zugunsten von Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD und nachfolgend eine Tendenz zugunsten von Brentuximab Vedotin plus AVD.

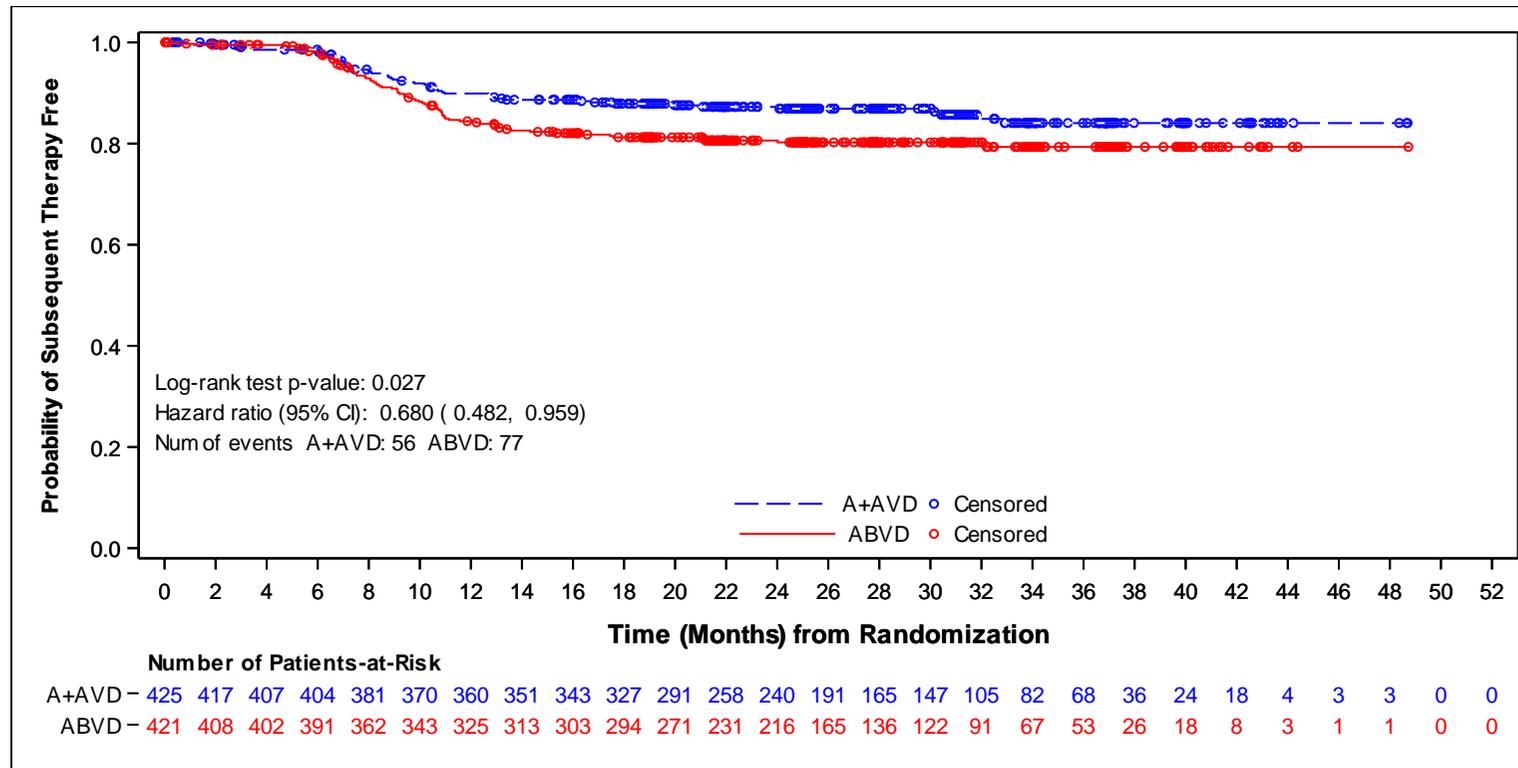


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (exklusive Bestrahlung) von HL-Patienten im Stadium IV in der Studie ECHELON-1

A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; CI: Konfidenzintervall

Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+AVD-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Figure 96.2.5.2.1 (14)

Die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (exklusive Bestrahlung) (Abbildung 15) zeigt ab dem 8. Monat eine Separierung der beiden Studienarme zugunsten von Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD und nachfolgend einen Vorteil für die Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe.

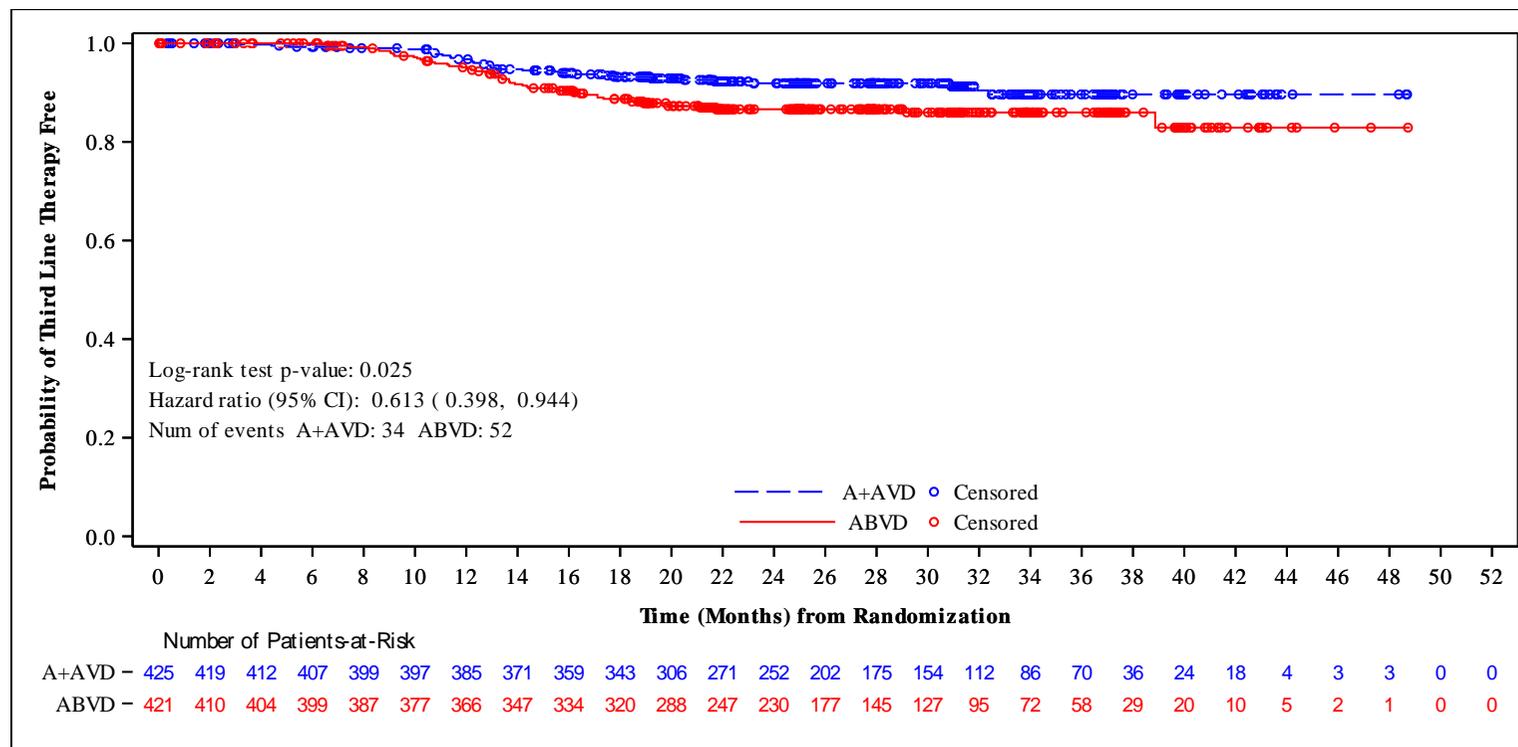


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie von HL-Patienten im Stadium IV in der Studie ECHELON-1

A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; CI: Konfidenzintervall

Hazard Ratio <1 steht für einen Vorteil des A+AVD-Arms.

Quelle: Zusatzanalysen, Figure 97.2.8.7 (14)

Die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie (Abbildung 16) zeigt ab dem 12. Monat eine Separierung der beiden Studienarme zugunsten von Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD und nachfolgend einen Vorteil für die Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ECHELON-1 wurde entsprechend der internationalen Empfehlungen zur Therapie des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms durchgeführt (40, 41). Die Selektion der Studienpopulation (bislang unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom) erfolgte gemäß den internationalen Standards, wie sie auch in Deutschland angewandt werden. Der Ablauf der Behandlung inklusive der Orientierung an Ergebnissen von Zwischenuntersuchungen (z. B. PET-Untersuchung nach Zyklus 2) erfolgte ebenfalls gemäß den internationalen Standards. Die Vergleichstherapie ABVD spielt in Deutschland, insbesondere bei älteren Patienten, eine wichtige Rolle in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms im Stadium IV.

Der Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT) wurde wie international und auch in Deutschland üblich erhoben. Auch für Deutschland ist davon auszugehen, dass die Folgetherapien aufgrund vergleichbarer Kriterien wie in der Studie eingeleitet wurden. Das gilt insbesondere für den Nachweis eines nicht-ausreichenden Ansprechens auf die Chemotherapie sowie für die Zeitfenster nach dem Feststellen eines Erstlinien-Therapieversagens. Im deutschen Versorgungskontext wird eine sich an die Erstlinientherapie anschließende Bestrahlung als Bestandteil der Erstlinientherapie angesehen (19, 44). Für den deutschen Versorgungskontext ist deshalb primär die Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT) ohne Bestrahlung relevant.

Die Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie (TTSNT) ist für den deutschen Versorgungskontext ebenfalls relevant, da über diesen Endpunkt auch die Behandlungsnotwendigkeit aufgrund von Rezidiven/Progressionen, die nach einer im Anschluss an die randomisierte Therapie wegen unvollständigem Ansprechen erfolgten Bestrahlung auftraten, erfasst wird.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Studie ECHELON-1 für die Endpunkte Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT)/ Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie (TTSNT) auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.10 Symptome – RCT

Tabelle 4-60: Operationalisierung von Symptome

Studie	Operationalisierung
ECHELON-1	<p>Die Ausprägung der Symptome wurde mit dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen, Version 3.0 (Symptomskalen) erhoben. Der EORTC QLQ-C30 war ein sekundärer Endpunkt der Studie ECHELON-1.</p> <p><u>Definition:</u> Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde entwickelt, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Krebs-Patienten, die an klinischen Studien teilnehmen, zu erfassen. Die aktuelle Standardversion ist die Version 3.0.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen enthält 30 Fragen, die fünf funktionellen Skalen (kognitive Funktion, emotionale Funktion, physische Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen), sechs Einzelsymptomen (Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö, Dyspnoe, finanzielle Schwierigkeiten, Schlaflosigkeit) und einer allgemeinen Gesundheitsstatus/QoL-Skala zugeordnet werden. Jede der 30 Fragen wird nur in einer Skala berücksichtigt.</p> <p>In dieser Nutzenbewertung werden die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 im Rahmen der Nutzendimension Morbidität präsentiert. Die funktionellen Skalen und die Skala für den allgemeinen Gesundheitsstatus/QoL werden der Nutzendimension Lebensqualität zugeordnet und dort dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1).</p> <p>Die Fragen zu Symptom-Skalen beantworten die Patienten anhand einer vierstufigen Skala: „Überhaupt nicht“ = 1 Punkt, „Wenig“ = 2 Punkte, „Mäßig“ = 3 Punkte; „Sehr“ = 4 Punkte. Die Auswertung der EORTC QLQ-C30-Symptomskalen erfolgt entsprechend des Scoring Materials in zwei Schritten (32): Zunächst werden die Einzelwerte addiert und ein Rohwert ermittelt. Die Rohwerte werden durch lineare Transformation in eine Skala von 0-100 umgewandelt. Höhere Werte von Symptomskalen/Symptomen bedeuten eine stärker ausgeprägte Symptomatik. Als auch vom G-BA anerkannte Grenze für klinische Relevanz (validierte Minimal Important Difference, MID) gilt eine Veränderung der Skalen um 5-10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert (29, 45).</p> <p><u>Erhebung:</u> Den EORTC QLQ-C30-Fragebogen, Version 3.0, füllten die Patienten beim Screening, am Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus, bei EoT (30 Tage nach der letzten Dosis der Erstlinienbehandlung) und bei jeder Nachbeobachtungsvisite bis zur finalen Visite aus. Wurde der Screening-Fragebogen innerhalb von 4 Tagen vor dem 1. Tag des 1. Zyklus ausgefüllt, war es nicht erforderlich, am Tag 1 des 1. Zyklus erneut einen Fragebogen auszufüllen.</p> <p>Die Zuordnung der Nachbeobachtungsvisiten zu den analysierten Zeitpunkten erfolgte in der in dieser Nutzenbewertung präsentierten Analyse in folgender Weise:</p> <p>3 Monate nach EoT: Untersuchungen zwischen 1,5 Monaten bis $\leq 4,5$ Monate nach EoT; 6 Monate nach EoT: Untersuchungen zwischen 4,5 Monaten bis $\leq 7,5$ Monate nach EoT; 9 Monate nach EoT: Untersuchungen zwischen 7,5 Monaten bis $\leq 10,5$ Monate nach EoT; 12 Monate nach EoT: Untersuchungen zwischen 10,5 Monaten bis $\leq 13,5$ Monate nach EoT.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Analysen wurden in der ITT-Population durchgeführt. Der Datenschnitt erfolgte am 20. April 2017. Für diese Nutzenbewertung wurde der EORTC QLQ-C30 post-hoc in der zulassungskonformen Population (Stadium IV) analysiert.</p> <p>Die Analysen der Veränderungen der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI wurden mit gemischten Effekt-Modellen mit wiederholten Messungen zu jedem spezifizierten Zeitpunkt auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert.</p> <p>Die Berechnung der Rücklaufquoten basierte auf der Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkte lebenden Patienten.</p>
	<p>QLQ-C30: Lebensqualitätsfragebogen C30; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Behandlungsende; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; QoL: Lebensqualität</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptome in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECHELON-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Patienten kannten die Behandlungsallokation.

Wegen des offenen Studiendesigns und möglicher subjektiver Beeinflussungen der Patienten aufgrund der Kenntnis der Behandlungsallokation wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Symptome als hoch eingestuft.

Tabelle 4-62: Rücklaufquoten des Lebensqualitätsfragebogens EORTC QLQ-C30^{1,2}

Studie ECHELON-1, zulassungskonforme Population	Brentuximab Vedotin plus AVD N=425		Kontrolltherapie (ABVD) N=421	
	Patienten ³ n	Rücklaufquote n (%)	Patienten ³ n	Rücklaufquote n (%)
Studienbeginn	425	412 (96,9)	421	412 (97,9)
Zyklus 2	425	394 (92,7)	421	383 (91,0)
Zyklus 3	425	375 (88,2)	421	381 (90,5)
Zyklus 4	425	366 (86,1)	421	378 (89,8)
Zyklus 5	425	356 (83,8)	420	368 (87,6)
Zyklus 6	425	345 (81,2)	420	365 (86,9)
EoT	420	363 (86,4)	412	359 (87,1)
3 Monate nach EoT	417	303 (72,7)	409	300 (73,3)
6 Monate nach EoT	416	299 (71,9)	407	299 (73,5)
9 Monate nach EoT	415	292 (70,4)	404	289 (71,5)
12 Monate nach EoT	413	288 (69,7)	402	270 (67,2)

¹ Für EORTC QLQ-C30-Skala allgemeiner Gesundheitsstatus/Lebensqualität
² Dargestellt wird die Anzahl der Patienten, die in die Analysen der Veränderungen zum Ausgangswert eingegangen sind (Ausnahme: Studienbeginn).
³ Lebende Patienten, verstorbene Patienten wurden von der Gesamtzahl der Patienten abgezogen.
AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lebensqualitätsfragebogen C30; EoT: Visite zum Behandlungsende
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 35.2.22.1A (14)

Die Rücklaufquoten des Lebensqualitätsfragebogens EORTC QLQ-C30 waren hoch. Während der Therapie (bis EoT) wurden durchweg Rücklaufquoten über 80 % erzielt. Nach Beendigung der Therapie lagen die Rücklaufquoten bis 9 Monate nach EoT über 70 % und zum Zeitpunkt 12 Monate nach EoT knapp unter 70 %.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-63: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30-Symptomskala Appetitverlust aus der Studie ECHELON-1

ECHELON-1, zulassungs- relevante Population	Brentuximab Vedotin plus AVD N = 425				Kontrolltherapie (ABVD) N = 421				Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)	
	n	MW (SD)	n	Veränderung zum Ausgangswert (SD) [95 %-KI]	n	MW (SD)	n	Veränderung zum Ausgangswert (SD) [95 %-KI]	LSMD [95 %-KI]	p-Wert
Baseline	414	25,76 (30,627)			411	24,90 (30,519)				
Zyklus 2	408	24,92 (31,306)	396	0,08 (37,540) [-3,62; 3,79]	388	13,57 (22,838)	381	-11,29 (33,653) [-14,68; -7,90]	12,144 [8,415; 15,873]	<0,001
Zyklus 3	389	22,45 (28,293)	381	-2,10 (36,614) [-5,79; 1,59]	384	13,02 (22,038)	381	-11,64 (33,880) [-15,05; -8,22]	9,601 [6,063; 13,138]	<0,001
Zyklus 4	375	25,16 (29,222)	367	0,64 (35,745) [-3,03; 4,30]	382	15,88 (24,228)	380	-9,39 (35,126) [-12,93; -5,84]	10,131 [6,422; 13,841]	<0,001
Zyklus 5	364	20,70 (27,756)	356	-3,18 (34,792) [-6,81; 0,44]	372	17,92 (25,579)	369	-6,41 (34,984) [-9,99; -2,83]	4,343 [0,585; 8,101]	0,024
Zyklus 6	356	19,66 (26,603)	348	-4,79 (32,841) [-8,25; -1,33]	370	15,59 (24,176)	367	-8,63 (33,352) [-12,05; -5,20]	4,639 [1,082; 8,196]	0,011
EoT	372	10,39 (20,464)	365	-14,98 (29,666) [-18,03; -11,92]	364	9,16 (19,835)	361	-15,24 (32,941) [-18,65; -11,83]	1,614 [-1,147; 4,375]	0,252
3 Monate nach EoT	312	5,24 (14,556)	304	-18,86 (29,211) [-22,16; -15,56]	305	6,23 (17,349)	303	-16,94 (29,699) [-20,30; -13,58]	-0,773 [-3,199; 1,653]	0,532
6 Monate nach EoT	307	4,56 (14,292)	299	-19,62 (30,799) [-23,13; -16,12]	301	4,98 (14,178)	301	-18,05 (29,485) [-21,40; -14,71]	-0,206 [-2,402; 1,991]	0,854
9 Monate nach EoT	303	5,17 (14,822)	295	-18,31 (29,804) [-21,72; -14,89]	292	6,05 (16,276)	289	-17,76 (30,928) [-21,34; -14,18]	-0,689 [-3,113; 1,735]	0,577
12 Monate nach EoT	298	4,25 (13,834)	290	-20,57 (29,899) [-24,03; -17,12]	270	5,93 (16,939)	268	-17,79 (31,119) [-21,53; -14,04]	-1,747 [-4,215; 0,722]	0,165

AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lebensqualitätsfragebogen C30; EoT: Visite zum Behandlungsende; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Mittlere Differenz der kleinsten Quadrate; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Quelle: Zusatzanalysen, ADTable 35.2.19.1.10B (14)
--

Die EORTC QLQ-C30-Symptomskala Appetitverlust war während der Behandlung bis Zyklus 6 mit Brentuximab Vedotin plus AVD signifikant schlechter als mit der Kontrolltherapie ABVD. Der Unterschied war jedoch therapeutisch nicht relevant, da der untere Grenzwert des 95 %-KI zu keinem Zeitpunkt der Relevanzschwelle von 10 erreichte. Im Vergleich zu Baseline war die Symptomskala Appetitverlust mit Brentuximab Vedotin plus AVD bis Zyklus 5 mit Baseline vergleichbar, ab Zyklus 6 wurden statistisch signifikante Verbesserungen im Vergleich zu Baseline registriert. Mit der Kontrolltherapie ABVD gab es zu allen Zeitpunkten im Vergleich zu Baseline signifikante Verbesserungen, die Ausprägung des Symptoms Appetitverlust war immer signifikant geringer. Ab EoT gab es zwischen den Behandlungsgruppen keine Unterschiede. In beiden Gruppen war die EORTC QLQ-C30-Symptomskala Appetitverlust nach EoT statistisch signifikant und auch klinisch relevant besser (oberer Grenzwert des 95 %-KI < -10) als zu Baseline. Die durchschnittliche Verbesserung im Brentuximab Vedotin plus AVD-Arm erreichten im Follow-up nach 12 Monaten 20 Punkte.

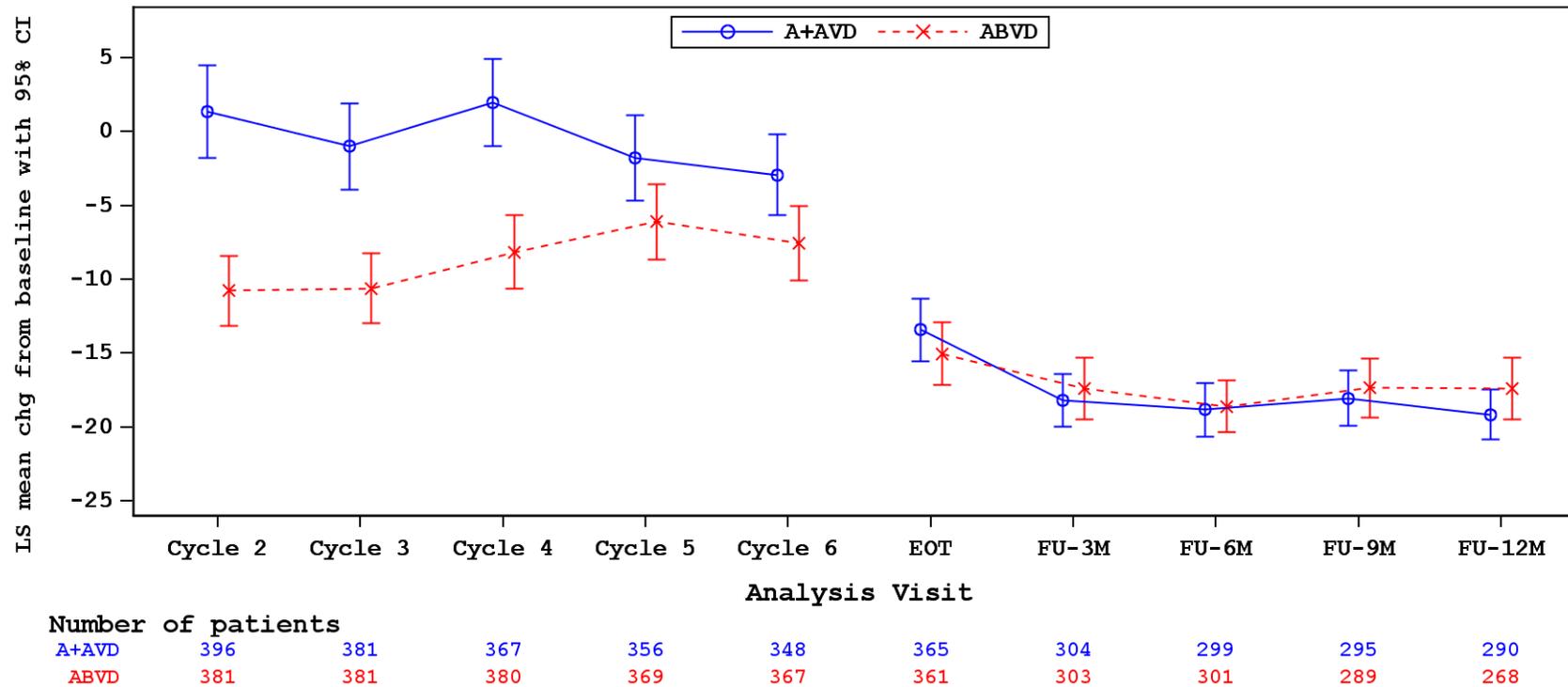


Abbildung 17: Darstellung der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert der EORTC QLQ-C30-Symptomskala Appetitverlust im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie

Quelle: Zusatzanalysen, ADFigure 35.2.19.1.10B (14)

Die EORTC QLQ-C30-Symptomskala Appetitverlust zeigte mit Brentuximab Vedotin plus AVD eine langsame, aber stetige Verbesserung im Vergleich zu einer anfänglich starken Verbesserung im ABVD-Arm, die aber bis Zyklus 6 wieder rückläufig war. Nach dem Ende der Behandlung gab es in beiden Gruppen eine deutliche, klinisch relevante Verbesserung der Symptomskala Appetitverlust.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-64: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30-Symptomskala Obstipation aus der Studie ECHELON-1

ECHELON-1, zulassungs- relevante Population	Brentuximab Vedotin plus AVD N = 425				Kontrolltherapie (ABVD) N = 421				Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)	
	n	MW (SD)	n	Veränderung zum Ausgangswert (SD) [95 %-KI]	n	MW (SD)	n	Veränderung zum Ausgangswert (SD) [95 %-KI]	LSMD [95 %-KI]	p-Wert
Baseline	412	12,62 (23,307)			411	13,95 (24,418)				
Zyklus 2	407	28,58 (32,322)	394	16,16 (37,236) [12,47; 19,85]	388	21,91 (28,925)	381	8,05 (31,053) [4,92; 11,18]	7,683 [3,514; 11,853]	<0,001
Zyklus 3	387	18,52 (26,260)	377	5,84 (31,437) [2,65; 9,02]	384	18,58 (26,537)	381	4,64 (30,475) [1,57; 7,71]	-0,049 [-3,690; 3,591]	0,979
Zyklus 4	377	18,74 (25,310)	367	6,27 (31,749) [3,01; 9,53]	382	18,32 (25,817)	380	4,74 (29,275) [1,78; 7,69]	0,740 [-2,803; 4,283]	0,682
Zyklus 5	365	15,07 (23,467)	356	2,53 (30,894) [-0,69; 5,75]	373	17,34 (25,814)	370	3,33 (30,518) [0,21; 6,45]	-1,452 [-4,919; 2,015]	0,411
Zyklus 6	356	16,01 (23,924)	346	3,37 (30,321) [0,17; 6,58]	370	17,12 (26,341)	367	3,54 (30,621) [0,40; 6,69]	-0,944 [-4,480; 2,592]	0,600
EoT	373	9,12 (19,098)	364	-4,30 (28,044) [-7,19; -1,41]	364	9,07 (20,106)	361	-4,80 (25,850) [-7,48; -2,13]	0,030 [-2,691; 2,751]	0,983
3 Monate nach EoT	313	5,11 (14,936)	304	-7,68 (26,108) [-10,62; -4,73]	304	4,82 (13,491)	302	-8,06 (24,101) [-10,79; -5,33]	-0,044 [-2,244; 2,156]	0,969
6 Monate nach EoT	307	5,32 (14,409)	297	-7,52 (23,561) [-10,21; -4,83]	301	4,87 (13,549)	301	-8,86 (24,999) [-11,69; -6,02]	-0,198 [-2,219; 1,822]	0,847
9 Monate nach EoT	303	4,84 (14,044)	293	-7,05 (24,742) [-9,90; -4,21]	292	5,71 (15,316)	289	-7,38 (25,446) [-10,33; -4,44]	-1,096 [-3,355; 1,163]	0,341
12 Monate nach EoT	298	5,26 (14,159)	288	-6,37 (24,927) [-9,26; -3,47]	272	6,86 (16,998)	270	-5,93 (24,512) [-8,86; -2,99]	-1,786 [-4,207; 0,635]	0,148

AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lebensqualitätsfragebogen C30; EoT: Visite zum Behandlungsende; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Mittlere Differenz der kleinsten Quadrate; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Quelle: Zusatzanalysen, ADTable 35.2.19.1.11B (14)

Die EORTC QLQ-C30-Symptomskala Obstipation zeigte lediglich zu Zyklus 2 signifikant bessere Werte mit der Kontrolltherapie ABVD als mit Brentuximab Vedotin plus AVD. Der Unterschied war jedoch therapeutisch nicht relevant, da die Differenz niemals größer als 8 war und damit unterhalb der Relevanzschwelle lag. Im Vergleich zu Baseline war die Symptomskala Obstipation mit Brentuximab Vedotin plus AVD bis Zyklus 6 signifikant schlechter. Mit der Kontrolltherapie wurden ebenfalls bis Zyklus 6 signifikante Verschlechterungen im Vergleich zu Baseline registriert. Zum Zeitpunkt EoT war die Obstipations-Symptomatik in beiden Behandlungsgruppen signifikant geringer als zu Baseline. Nach der Behandlung gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In beiden Gruppen war die EORTC QLQ-C30-Symptomskala Obstipation nach EoT signifikant besser als zu Baseline.

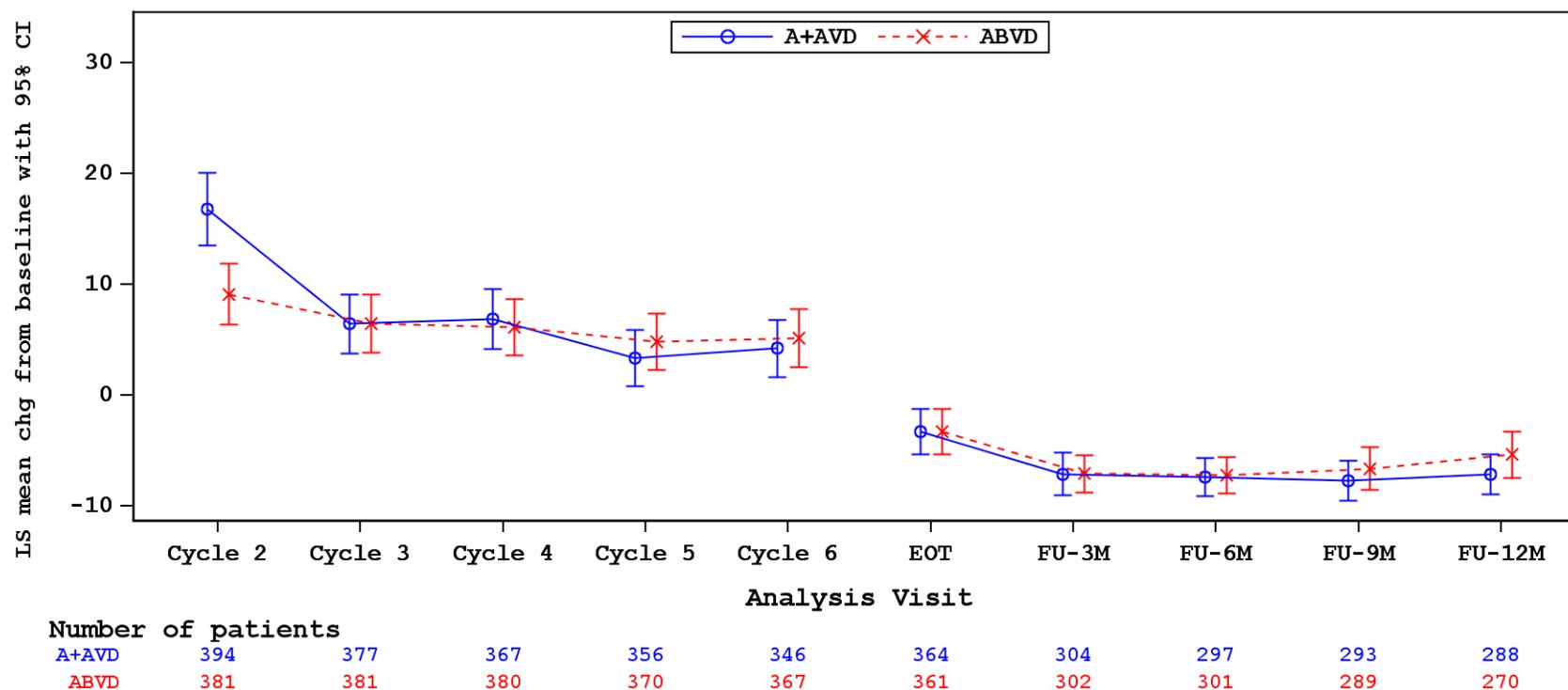


Abbildung 18: Darstellung der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert der EORTC QLQ-C30-Symptomskala Obstipation im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie

Quelle: Zusatzanalysen, ADFigure 35.2.19.1.11B (14)

Die EORTC QLQ-C30-Symptomskala Obstipation zeigte unter der Behandlung in beiden Studiengruppen eine vergleichbare Zunahme der Symptomatik. Nach Therapieende wurde ein signifikanter Rückgang der Obstipationssymptomatik beobachtet, der wiederum in beiden Studiengruppen vergleichbar ausfiel.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-65: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30-Symptomskala Diarrhö aus der Studie ECHELON-1

ECHELON-1, zulassungs- relevante Population	Brentuximab Vedotin plus AVD N = 425				Kontrolltherapie (ABVD) N = 421				Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)	
	n	MW (SD)	n	Veränderung zum Ausgangswert (SD) [95 %-KI]	n	MW (SD)	n	Veränderung zum Ausgangswert (SD) [95 %-KI]	LSMD [95 %-KI]	p-Wert
Baseline	412	7,69 (18,390)			411	6,33 (15,721)				
Zyklus 2	407	11,55 (21,956)	394	4,31 (24,849) [1,85; 6,78]	388	7,90 (17,128)	381	1,40 (17,715) [-0,38; 3,18]	3,362 [0,751; 5,973]	0,012
Zyklus 3	385	12,21 (20,649)	375	5,07 (25,585) [2,47; 7,66]	383	8,09 (17,594)	380	1,67 (20,118) [-0,36; 3,70]	3,906 [1,231; 6,581]	0,004
Zyklus 4	376	10,82 (19,354)	366	3,92 (25,401) [1,31; 6,53]	381	8,92 (17,663)	379	2,55 (19,904) [0,54; 4,56]	2,015 [-0,596; 4,627]	0,130
Zyklus 5	363	8,91 (17,439)	353	1,42 (24,896) [-1,19; 4,02]	371	9,16 (18,336)	368	2,63 (21,782) [0,39; 4,86]	0,286 [-2,328; 2,900]	0,830
Zyklus 6	354	9,51 (18,453)	344	2,03 (25,051) [-0,62; 4,69]	368	9,87 (20,045)	365	3,47 (23,313) [1,07; 5,87]	-0,371 [-3,190; 2,447]	0,796
EoT	372	4,57 (12,718)	363	-2,85 (21,766) [-5,09; -0,60]	362	6,45 (17,051)	359	0,00 (20,696) [-2,15; 2,15]	-1,878 [-4,026; 0,271]	0,087
3 Monate nach EoT	311	4,61 (12,131)	302	-2,43 (20,369) [-4,73; -0,12]	302	5,63 (15,417)	300	-0,67 (18,071) [-2,72; 1,39]	-1,288 [-3,361; 0,785]	0,223
6 Monate nach EoT	308	5,52 (13,792)	298	-1,68 (22,410) [-4,23; 0,88]	300	6,00 (15,455)	300	-0,11 (19,753) [-2,36; 2,13]	-0,626 [-2,917; 1,664]	0,592
9 Monate nach EoT	302	3,42 (12,424)	292	-3,54 (20,467) [-5,90; -1,18]	291	6,41 (15,808)	288	-0,12 (19,577) [-2,39; 2,15]	-2,972 [-5,179; -0,766]	0,008
12 Monate nach EoT	297	4,26 (13,302)	287	-2,67 (20,212) [-5,02; -0,32]	272	6,37 (15,429)	270	0,12 (18,291) [-2,07; 2,32]	-2,282 [-4,447; -0,117]	0,039

AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lebensqualitätsfragebogen C30; EoT: Visite zum Behandlungsende; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Mittlere Differenz der kleinsten Quadrate; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Quelle: Zusatzanalysen, ADTable 35.2.19.1.12B (14)

Die EORTC QLQ-C30-Symptomskala Diarrhö zeigte zu den Zyklen 2 und 3 signifikant bessere Werte mit der Kontrolltherapie ABVD als mit Brentuximab Vedotin plus AVD. Der Unterschied war jedoch therapeutisch nicht relevant, da die Differenz niemals größer als 4 war und damit unterhalb der Relevanzschwelle blieb. Im Vergleich zu Baseline war die Symptomskala Diarrhö mit Brentuximab Vedotin plus AVD bis Zyklus 4 signifikant schlechter. Danach gab es keine signifikanten Unterschiede mehr. Mit der Kontrolltherapie wurden von Zyklus 4 bis Zyklus 6 signifikante Verschlechterungen im Vergleich zu Baseline registriert. Zum Zeitpunkt EoT war die Diarrhö-Symptomatik mit Brentuximab Vedotin plus AVD signifikant geringer als zu Baseline während mit ABVD keine Unterschiede gegenüber Baseline beobachtet wurden. Nach der Behandlung verringerte sich die Diarrhö-Symptomatik in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe stärker als mit ABVD. Dieser Unterschied war zu den Zeitpunkten 9 und 12 Monate nach EoT statistisch signifikant. Der Unterschied war jedoch therapeutisch nicht relevant.

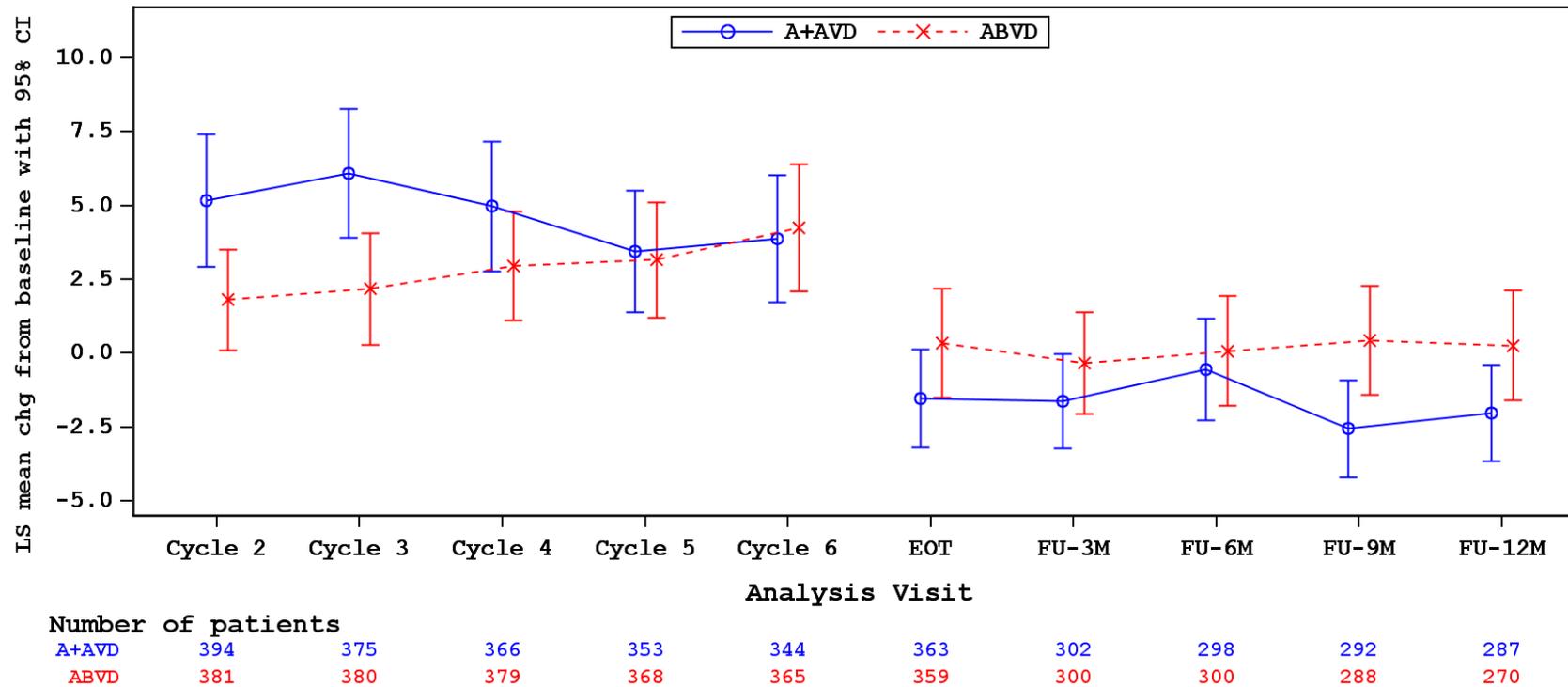


Abbildung 19: Darstellung der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert der EORTC QLQ-C30-Symptomskala Diarrhö im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie

Quelle: Zusatzanalysen, ADFigure 35.2.19.1.12B (14)

Die Diarrhö-Symptomatik verstärkte sich in beiden Behandlungsgruppen unter der Therapie. Besonders ausgeprägt war diese Zunahme in den ersten Zyklen unter Brentuximab Vedotin plus AVD. Nach der Behandlung wurde mit Brentuximab Vedotin eine Abnahme der Diarrhö-Symptomatik im Vergleich zum Ausgangswert beobachtet, während die ABVD-Gruppe ungefähr wieder den Ausgangswert erreichte.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-66: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30-Symptomskala Dyspnoe aus der Studie ECHELON-1

ECHELON-1, zulassungs- relevante Population	Brentuximab Vedotin plus AVD N = 425				Kontrolltherapie (ABVD) N = 421				Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)	
	n	MW (SD)	n	Veränderung zum Ausgangswert (SD) [95 %-KI]	n	MW (SD)	n	Veränderung zum Ausgangswert (SD) [95 %-KI]	LSMD [95 %-KI]	p-Wert
Baseline	414	19,81 (26,439)			411	20,68 (26,380)				
Zyklus 2	406	14,61 (20,817)	394	-4,57 (25,754) [-7,12; -2,02]	388	12,97 (19,632)	381	-7,44 (25,480) [-10,00; -4,87]	2,254 [-0,322; 4,830]	0,086
Zyklus 3	389	16,97 (22,528)	381	-1,92 (27,927) [-4,74; 0,89]	383	14,27 (20,307)	379	-5,89 (26,735) [-8,59; -3,19]	2,986 [0,124; 5,847]	0,041
Zyklus 4	375	19,29 (24,824)	367	-0,09 (31,022) [-3,28; 3,09]	382	16,67 (22,880)	379	-3,78 (28,797) [-6,69; -0,87]	3,979 [0,701; 7,256]	0,017
Zyklus 5	365	18,08 (23,479)	357	-1,59 (30,405) [-4,75; 1,58]	373	19,21 (23,511)	369	-1,08 (31,355) [-4,29; 2,13]	0,495 [-2,808; 3,797]	0,769
Zyklus 6	356	19,19 (22,996)	348	0,00 (30,682) [-3,23; 3,23]	369	19,06 (22,944)	365	-1,28 (31,130) [-4,48; 1,93]	1,537 [-1,757; 4,831]	0,360
EoT	373	13,40 (21,285)	366	-5,83 (30,461) [-8,96; -2,70]	364	16,21 (23,140)	360	-4,54 (30,691) [-7,72; -1,36]	-2,066 [-5,157; 1,025]	0,190
3 Monate nach EoT	313	7,88 (15,619)	305	-11,91 (26,768) [-14,93; -8,90]	305	10,27 (19,025)	303	-9,90 (29,043) [-13,18; -6,62]	-2,084 [-4,676; 0,508]	0,115
6 Monate nach EoT	307	8,14 (17,535)	299	-10,59 (28,694) [-13,86; -7,33]	301	10,08 (18,205)	300	-9,00 (27,475) [-12,12; -5,88]	-2,317 [-5,050; 0,416]	0,096
9 Monate nach EoT	302	7,73 (15,817)	294	-10,66 (27,673) [-13,83; -7,48]	292	10,05 (18,276)	288	-10,07 (28,697) [-13,40; -6,74]	-2,404 [-5,091; 0,282]	0,079
12 Monate nach EoT	298	8,28 (16,369)	290	-10,46 (28,445) [-13,75; -7,17]	272	9,93 (19,930)	270	-9,63 (30,108) [-13,24; -6,02]	-1,344 [-4,202; 1,515]	0,356

AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lebensqualitätsfragebogen C30; EoT: Visite zum Behandlungsende; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Mittlere Differenz der kleinsten Quadrate; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Quelle: Zusatzanalysen, ADTable 35.2.19.1.8B (14)

Die EORTC QLQ-C30-Symptomskala Dyspnoe zeigte zu den Zyklen 3 und 4 signifikant bessere Werte mit der Kontrolltherapie ABVD als mit Brentuximab Vedotin plus AVD. Der Unterschied war jedoch therapeutisch nicht relevant, da die Differenz niemals größer als 4 war und damit unterhalb der Relevanzschwelle lag. Im Vergleich zu Baseline war die Symptomskala Dyspnoe mit Brentuximab Vedotin plus AVD zum Zeitpunkt Zyklus 2 signifikant besser. Mit der Kontrolltherapie wurden von Zyklus 2 bis Zyklus 4 signifikante Verbesserungen im Vergleich zu Baseline registriert. Zum Zeitpunkt EoT war die Dyspnoe-Symptomatik in beiden Behandlungsgruppen signifikant besser als zu Baseline. Nach der Behandlung gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In beiden Gruppen war die EORTC QLQ-C30-Symptomskala Dyspnoe nach Abschluss der Behandlung signifikant besser als zu Baseline.

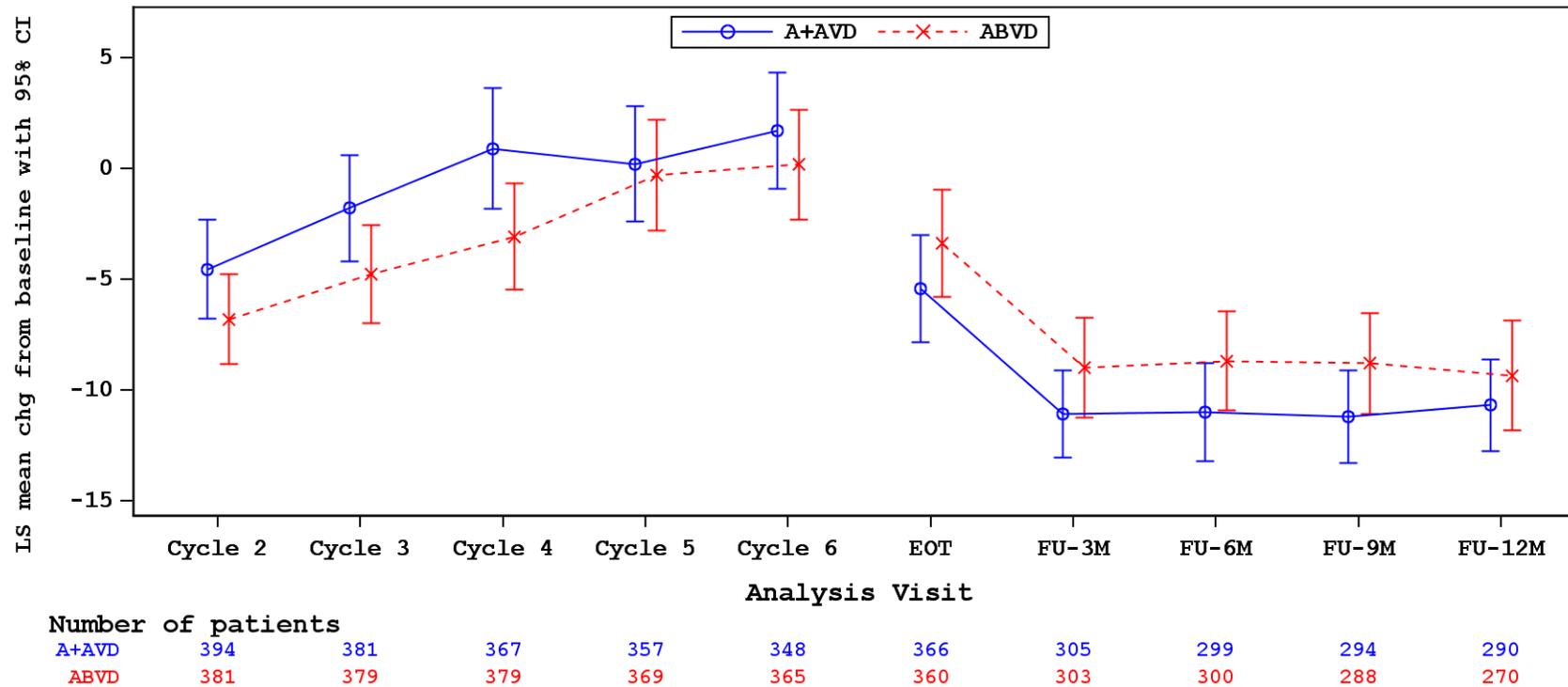


Abbildung 20: Darstellung der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert der EORTC QLQ-C30-Symptomskala Dyspnoe im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie

Quelle: Zusatzanalysen, ADFigure 35.2.19.1.8B (14)

Die EORTC QLQ-C30-Symptomskala Dyspnoe zeigte unter der Therapie zunächst in beiden Behandlungsgruppen eine abnehmende Symptomatik. Gegen Ende der Behandlungsperiode näherte sich die Dyspnoe-Symptomatik wieder dem Ausgangswert an. Nach Behandlungsende war die Dyspnoe-Symptomatik in beiden Gruppen gegenüber dem Ausgangswert deutlich vermindert. Diese Dyspnoe-Reduktion war in beiden Gruppen vergleichbar.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-67: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30-Symptomskala Fatigue aus der Studie ECHELON-1

ECHELON-1, zulassungs- relevante Population	Brentuximab Vedotin plus AVD N = 425				Kontrolltherapie (ABVD) N = 421				Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)	
	n	MW (SD)	n	Veränderung zum Ausgangswert (SD) [95 %-KI]	n	MW (SD)	n	Veränderung zum Ausgangswert (SD) [95 %-KI]	LSMD [95 %-KI]	p-Wert
Baseline	414	38,34 (27,273)			412	38,97 (27,529)				
Zyklus 2	408	39,52 (24,487)	396	2,09 (28,083) [-0,68; 4,86]	388	33,35 (21,884)	382	-5,02 (26,678) [-7,70; -2,33]	6,830 [3,877; 9,784]	<0,001
Zyklus 3	389	37,33 (24,795)	381	-0,16 (29,357) [-3,12; 2,80]	384	32,58 (22,137)	381	-6,15 (28,500) [-9,02; -3,28]	5,272 [2,162; 8,382]	<0,001
Zyklus 4	376	41,34 (25,658)	368	3,91 (29,073) [0,93; 6,89]	382	32,77 (24,146)	380	-6,15 (29,912) [-9,17; -3,14]	10,004 [6,727; 13,281]	<0,001
Zyklus 5	366	39,60 (25,759)	358	2,42 (31,009) [-0,80; 5,64]	373	34,51 (24,323)	370	-3,96 (30,560) [-7,09; -0,84]	7,342 [3,876; 10,808]	<0,001
Zyklus 6	356	39,44 (25,261)	348	1,92 (30,439) [-1,29; 5,12]	370	34,20 (24,545)	367	-3,57 (30,667) [-6,72; -0,42]	6,963 [3,483; 10,443]	<0,001
EoT	373	29,43 (24,298)	366	-8,12 (30,762) [-11,28; -4,96]	364	23,76 (22,117)	361	-14,42 (27,406) [-17,26; -11,58]	6,534 [3,404; 9,665]	<0,001
3 Monate nach EoT	313	20,27 (21,214)	305	-17,38 (29,487) [-20,70; -14,05]	305	18,89 (20,604)	303	-17,66 (26,328) [-20,63; -14,68]	1,409 [-1,618; 4,436]	0,361
6 Monate nach EoT	308	18,00 (20,593)	300	-18,50 (28,546) [-21,74; -15,26]	301	18,09 (19,313)	301	-18,12 (27,323) [-21,22; -15,03]	-0,488 [-3,421; 2,445]	0,744
9 Monate nach EoT	303	16,48 (20,889)	295	-20,00 (29,216) [-23,35; -16,65]	292	17,64 (20,039)	289	-19,17 (28,789) [-22,50; -15,83]	-0,429 [-3,486; 2,628]	0,783
12 Monate nach EoT	298	16,67 (20,657)	290	-20,82 (29,073) [-24,18; -17,46]	271	16,97 (20,638)	269	-19,41 (28,448) [-22,83; -16,00]	-0,815 [-3,906; 2,276]	0,605

AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lebensqualitätsfragebogen C30; EoT: Visite zum Behandlungsende; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Mittlere Differenz der kleinsten Quadrate; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Quelle: Zusatzanalysen, ADTable 35.2.19.1.15B (14)
--

In der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe war die Fatigue-Symptomatik zum Zeitpunkt Zyklus 4 signifikant stärker als zu Studienbeginn. In der Kontrollgruppe (ABVD) wird dagegen zu allen Zeitpunkten während der Behandlung eine signifikante Abnahme der Fatigue-Symptomatik beobachtet. Die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen sind zu allen Zeitpunkten während der Behandlung bis einschließlich EoT zugunsten der Kontrollgruppe statistisch signifikant. Der Unterschied war jedoch therapeutisch nicht relevant, da der untere Grenzwert des 95 %-KI nie die Relevanzschwelle von 10 erreichte. Bei den Nachbeobachtungsuntersuchungen wurden in beiden Behandlungsgruppen konsistent deutliche und klinisch relevante (oberer Grenzwert des 95 %-KI < -10) Reduktionen der Fatigue-Symptomatik registriert. Die Verbesserungen waren in beiden Gruppen vergleichbar.

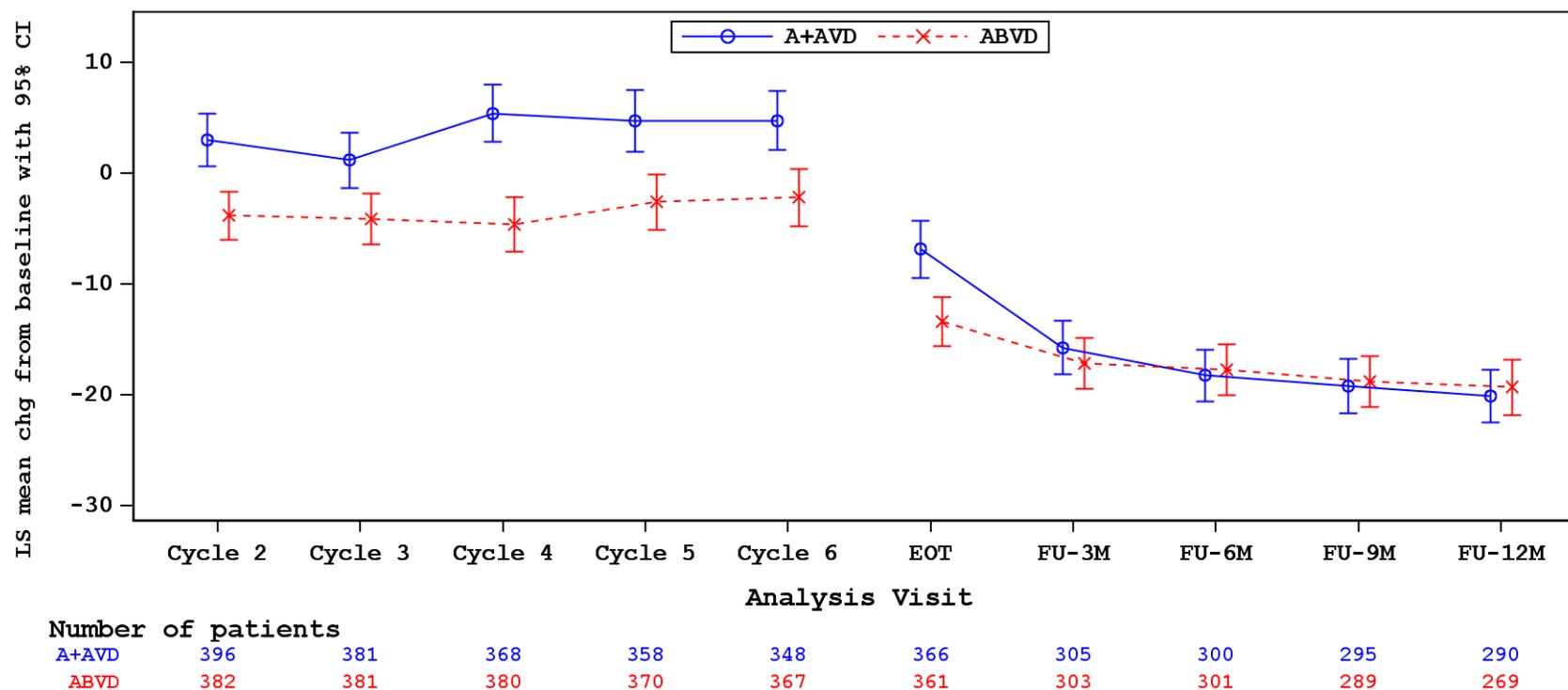


Abbildung 21: Darstellung der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert der EORTC QLQ-C30-Symptomskala Fatigue im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie

Quelle: Zusatzanalysen, ADFigure 35.2.19.1.15B (14)

Während der Behandlung wurde mit Brentuximab Vedotin plus AVD eine signifikant stärkere Fatigue-Symptomatik als zum Ausgangswert beobachtet, wohingegen mit ABVD die Fatigue-Symptomatik abnahm. Nach der Behandlung war die Fatigue-Symptomatik in beiden Gruppen deutlich niedriger als zu Studienbeginn und unterschied sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-68: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30-Symptomskala finanzielle Schwierigkeiten aus der Studie ECHELON-1

ECHELON-1, zulassungs- relevante Population	Brentuximab Vedotin plus AVD N = 425				Kontrolltherapie (ABVD) N = 421				Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)	
	n	MW (SD)	n	Veränderung zum Ausgangswert (SD) [95 %-KI]	n	MW (SD)	n	Veränderung zum Ausgangswert (SD) [95 %-KI]	LSMD [95 %-KI]	p-Wert
Baseline	411	25,39 (32,785)			411	21,65 (30,245)				
Zyklus 2	407	25,31 (31,752)	393	-0,08 (28,916) [-2,95; 2,78]	387	20,41 (28,383)	380	-1,40 (24,773) [-3,90; 1,10]	2,981 [-0,267; 6,229]	0,072
Zyklus 3	386	23,66 (31,117)	375	-0,62 (28,157) [-3,48; 2,24]	382	20,33 (29,720)	378	-0,79 (26,750) [-3,50; 1,91]	1,945 [-1,506; 5,396]	0,269
Zyklus 4	373	27,52 (32,318)	363	2,39 (28,581) [-0,56; 5,34]	381	21,17 (29,134)	378	-0,71 (27,026) [-3,44; 2,03]	4,839 [1,368; 8,309]	0,006
Zyklus 5	364	26,65 (32,182)	353	1,51 (28,608) [-1,48; 4,51]	371	21,38 (28,754)	367	-0,09 (28,683) [-3,04; 2,85]	4,319 [0,698; 7,940]	0,019
Zyklus 6	355	25,63 (31,942)	344	0,00 (29,465) [-3,12; 3,12]	369	22,67 (30,999)	365	0,91 (29,325) [-2,11; 3,93]	1,824 [-1,865; 5,513]	0,332
EoT	372	25,00 (32,365)	362	0,09 (30,939) [-3,11; 3,29]	362	17,68 (26,846)	358	-3,63 (27,487) [-6,49; -0,77]	5,117 [1,522; 8,713]	0,005
3 Monate nach EoT	312	20,41 (32,192)	303	-5,28 (32,574) [-8,96; -1,60]	302	15,67 (25,578)	299	-6,69 (27,846) [-9,86; -3,52]	2,744 [-1,031; 6,519]	0,154
6 Monate nach EoT	308	17,10 (29,284)	298	-7,72 (32,076) [-11,37; -4,06]	300	14,00 (24,768)	299	-6,35 (26,626) [-9,38; -3,32]	1,120 [-2,548; 4,789]	0,549
9 Monate nach EoT	301	13,51 (27,118)	291	-10,65 (32,476) [-14,40; -6,91]	290	15,52 (26,172)	287	-5,34 (28,876) [-8,70; -1,99]	-1,600 [-5,388; 2,189]	0,407
12 Monate nach EoT	298	14,65 (28,256)	288	-9,14 (33,928) [-13,08; -5,21]	272	12,62 (24,129)	269	-6,32 (29,879) [-9,91; -2,73]	0,583 [-3,262; 4,428]	0,766

AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lebensqualitätsfragebogen C30; EoT: Visite zum Behandlungsende; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Mittlere Differenz der kleinsten Quadrate; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Quelle: Zusatzanalysen, ADTable 35.2.19.1.13B (14)
--

In der EORTC QLQ-C30-Symptomskala finanzielle Schwierigkeiten wurden bis einschließlich EOT in der ABVD-Gruppe bessere Werte registriert als mit Brentuximab Vedotin plus AVD. Die Unterschiede waren zu den Zeitpunkten Zyklus 4, Zyklus 5 und EoT statistisch signifikant. Der Unterschied war jedoch nicht relevant, da die Differenz niemals größer als 5 war und damit unterhalb der Relevanzschwelle lag. Nach Beendigung der Behandlung besserte sich die Symptomskala finanzielle Schwierigkeiten in beiden Studiengruppen statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gab es während der Nachbeobachtung nicht.

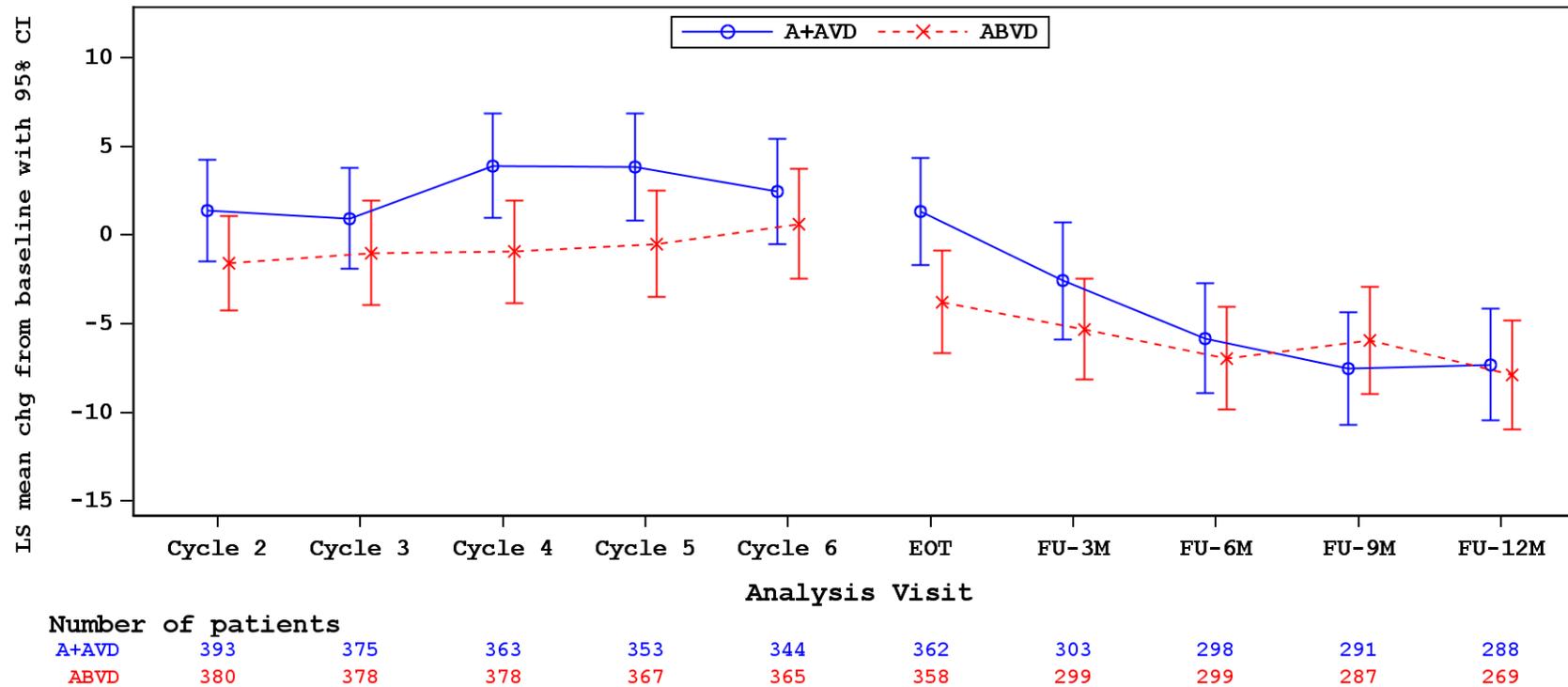


Abbildung 22: Darstellung der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert der EORTC QLQ-C30-Symptomskala finanzielle Schwierigkeiten im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie

Quelle: Zusatzanalysen, ADFigure 35.2.19.1.13B (14)

Die EORTC QLQ-C30-Symptomskala finanzielle Schwierigkeiten zeigte während der Behandlung eine Zunahme in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe während die Werte in der Kontrollgruppe ungefähr im Bereich des Ausgangswertes verblieben. Nach Beendigung der Behandlung nahmen die finanziellen Schwierigkeiten in beiden Gruppen in vergleichbarer Weise ab.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-69: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30-Symptomskala Schlaflosigkeit aus der Studie ECHELON-1

ECHELON-1, zulassungs- relevante Population	Brentuximab Vedotin plus AVD N = 425				Kontrolltherapie (ABVD) N = 421				Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)	
	n	MW (SD)	n	Veränderung zum Ausgangswert (SD) [95 %-KI]	n	MW (SD)	n	Veränderung zum Ausgangswert (SD) [95 %-KI]	LSMD [95 %-KI]	p-Wert
Baseline	414	34,70 (33,062)			412	36,49 (33,669)				
Zyklus 2	407	34,48 (30,928)	395	0,00 (38,147) [-3,77; 3,77]	386	26,68 (28,712)	380	-10,00 (36,635) [-13,70; -6,30]	8,825 [4,839; 12,811]	<0,001
Zyklus 3	389	30,59 (30,431)	381	-3,76 (38,924) [-7,68; 0,16]	384	22,57 (26,603)	381	-13,56 (37,461) [-17,33; -9,79]	8,694 [4,792; 12,596]	<0,001
Zyklus 4	375	31,20 (29,976)	367	-2,18 (37,951) [-6,08; 1,72]	382	24,08 (27,355)	380	-11,75 (37,228) [-15,51; -8,00]	8,834 [4,913; 12,756]	<0,001
Zyklus 5	366	28,96 (28,255)	358	-4,75 (35,884) [-8,48; -1,02]	372	24,64 (27,016)	369	-10,57 (37,020) [-14,36; -6,78]	5,738 [1,919; 9,557]	0,003
Zyklus 6	356	28,28 (27,511)	348	-5,65 (35,654) [-9,41; -1,89]	369	22,76 (27,026)	366	-11,66 (37,390) [-15,50; -7,81]	6,776 [2,923; 10,628]	<0,001
EoT	373	21,18 (27,566)	366	-12,93 (36,553) [-16,69; -9,18]	364	17,40 (24,420)	361	-18,19 (36,068) [-21,92; -14,46]	4,530 [0,930; 8,131]	0,014
3 Monate nach EoT	313	15,34 (23,400)	305	-18,69 (32,055) [-22,30; -15,08]	305	15,41 (23,556)	303	-18,70 (34,238) [-22,57; -14,83]	0,743 [-2,687; 4,174]	0,671
6 Monate nach EoT	308	13,64 (22,060)	300	-20,33 (34,450) [-24,25; -16,42]	301	15,17 (23,621)	301	-18,38 (34,127) [-22,25; -14,51]	-1,604 [-4,996; 1,787]	0,353
9 Monate nach EoT	302	14,35 (22,077)	294	-19,05 (32,817) [-22,81; -15,28]	292	16,78 (25,251)	289	-17,99 (34,460) [-21,98; -14,00]	-1,395 [-4,941; 2,151]	0,440
12 Monate nach EoT	298	12,75 (21,745)	290	-20,34 (32,514) [-24,10; -16,59]	271	16,36 (26,584)	269	-17,84 (37,485) [-22,34; -13,34]	-3,664 [-7,403; 0,076]	0,055

AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lebensqualitätsfragebogen C30; EoT: Visite zum Behandlungsende; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Mittlere Differenz der kleinsten Quadrate; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Quelle: Zusatzanalysen, ADTable 35.2.19.1.9B (14)

Die EORTC QLQ-C30-Symptomskala Schlaflosigkeit zeigte in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe kontinuierliche Verbesserungen gegenüber dem Ausgangswert, die ab Zyklus 5 statistische Signifikanz erreichten. In der ABVD-Gruppe war die Verbesserung der Symptomskala dagegen zu allen Zeitpunkten während der Behandlung statistisch signifikant. Auch im Vergleich zur Brentuximab plus AVD-Gruppe war die ABVD-Gruppe während der Behandlung statistisch signifikant besser. Dieser Unterschied war jedoch therapeutisch nicht relevant, da die Differenz niemals größer als 9 war und damit unterhalb der Relevanzschwelle lag. Nach Abschluss der Behandlung waren die Verbesserungen der Symptomskala in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Verbesserungen waren zu allen Nachbeobachtungszeitpunkten in beiden Gruppen im Vergleich zum Ausgangswert statistisch signifikant und auch klinisch relevant (oberer Grenzwert des 95 %-KI < -10) besser.

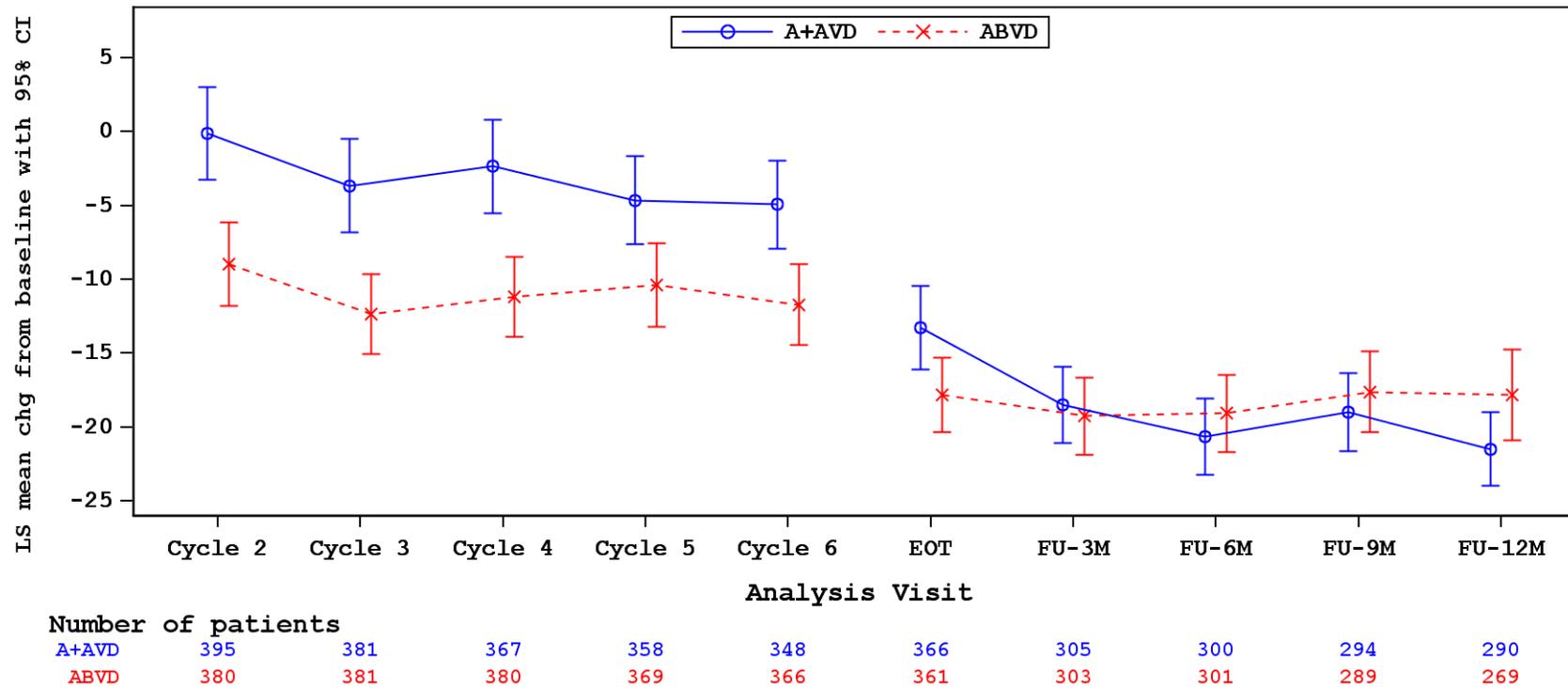


Abbildung 23: Darstellung der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert der EORTC QLQ-C30-Symptomskala Schlaflosigkeit im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie

Quelle: Zusatzanalysen, ADFigure 35.2.19.1.9B (14)

Die Verlaufskurve der EORTC QLQ-C30-Symptomskala Schlaflosigkeit zeigte während der Behandlung in der Kontrollgruppe eine deutliche geringere Symptomausprägung als mit Brentuximab Vedotin plus AVD. Nach Beendigung der Behandlung ging die Symptomatik in beiden Gruppen deutlich und im vergleichbaren Ausmaß zurück.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30-Symptomskala Übelkeit und Erbrechen aus der Studie ECHELON-1

ECHELON-1, zulassungs- relevante Population	Brentuximab Vedotin plus AVD N = 425				Kontrolltherapie (ABVD) N = 421				Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)	
	n	MW (SD)	n	Veränderung zum Ausgangswert (SD) [95 %-KI]	n	MW (SD)	n	Veränderung zum Ausgangswert (SD) [95 %-KI]	LSMD [95 %-KI]	p-Wert
Baseline	414	7,05 (15,011)			412	8,05 (16,745)				
Zyklus 2	408	14,58 (19,872)	396	8,00 (22,009) [5,82; 10,17]	388	11,77 (15,725)	382	3,97 (20,121) [1,95; 5,99]	3,329 [0,836; 5,822]	0,009
Zyklus 3	389	15,98 (20,083)	381	9,36 (22,259) [7,12; 11,60]	384	13,67 (18,631)	381	5,56 (23,206) [3,22; 7,89]	2,878 [0,193; 5,564]	0,036
Zyklus 4	376	16,45 (21,481)	368	9,47 (23,252) [7,08; 11,85]	382	13,83 (19,357)	380	5,57 (23,765) [3,17; 7,97]	3,413 [0,536; 6,290]	0,020
Zyklus 5	366	13,71 (19,181)	358	6,94 (21,839) [4,67; 9,21]	373	13,85 (19,174)	370	5,63 (23,583) [3,22; 8,04]	1,017 [-1,739; 3,772]	0,469
Zyklus 6	356	13,44 (18,463)	348	6,27 (20,592) [4,10; 8,44]	370	11,76 (17,544)	367	3,50 (22,997) [1,14; 5,86]	2,295 [-0,271; 4,861]	0,079
EoT	373	5,32 (12,313)	366	-1,64 (17,760) [-3,46; 0,19]	364	3,85 (10,149)	361	-4,11 (17,415) [-5,91; -2,31]	1,781 [0,170; 3,391]	0,030
3 Monate nach EoT	313	1,65 (6,667)	305	-5,46 (15,626) [-7,23; -3,70]	305	2,95 (11,083)	303	-4,57 (17,002) [-6,49; -2,64]	-1,111 [-2,501; 0,279]	0,117
6 Monate nach EoT	307	2,23 (7,712)	299	-4,68 (15,032) [-6,39; -2,97]	301	3,16 (11,793)	301	-3,88 (18,502) [-5,97; -1,78]	-0,994 [-2,526; 0,538]	0,203
9 Monate nach EoT	303	2,70 (10,016)	295	-4,07 (14,946) [-5,78; -2,36]	292	3,31 (10,988)	289	-4,67 (17,903) [-6,74; -2,60]	-0,369 [-1,969; 1,232]	0,651
12 Monate nach EoT	298	2,29 (8,506)	290	-4,89 (15,127) [-6,63; -3,14]	271	2,83 (9,844)	269	-4,52 (17,011) [-6,56; -2,48]	-0,099 [-1,579; 1,382]	0,896

AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lebensqualitätsfragebogen C30; EoT: Visite zum Behandlungsende; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Mittlere Differenz der kleinsten Quadrate; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Quelle: Zusatzanalysen, ADTable 35.2.19.1.7B (14)

Die EORTC QLQ-C30-Symptomskala Übelkeit und Erbrechen war in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe während der Therapie zu allen Zeitpunkten bis einschließlich Zyklus 6 statistisch signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht. In der ABVD-Gruppe wurde ebenfalls eine statistisch signifikante Zunahme der Symptomatik gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Die Zunahme der Symptomatik während der Therapie war in der ABVD-Gruppe jedoch geringer ausgeprägt als in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe. Dieser Gruppenunterschied war zu den Zeitpunkten Zyklus 2, 3 und 4 zuungunsten von Brentuximab Vedotin plus AVD statistisch signifikant. Dieser Unterschied war jedoch therapeutisch nicht relevant, da die Differenz niemals größer als 4 war und damit unterhalb der Relevanzschwelle lag. Zum Zeitpunkt EoT war die Symptomatik in der ABVD-Gruppe signifikant geringer als in der A+AVD-Gruppe, wobei in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe eine tendenzielle, nicht statistisch signifikante Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert registriert wurde. Nach Beendigung der Therapie war die Symptomatik in beiden Gruppen vergleichbar und in beiden Gruppen statistisch signifikant geringer als zum Ausgangszeitpunkt.

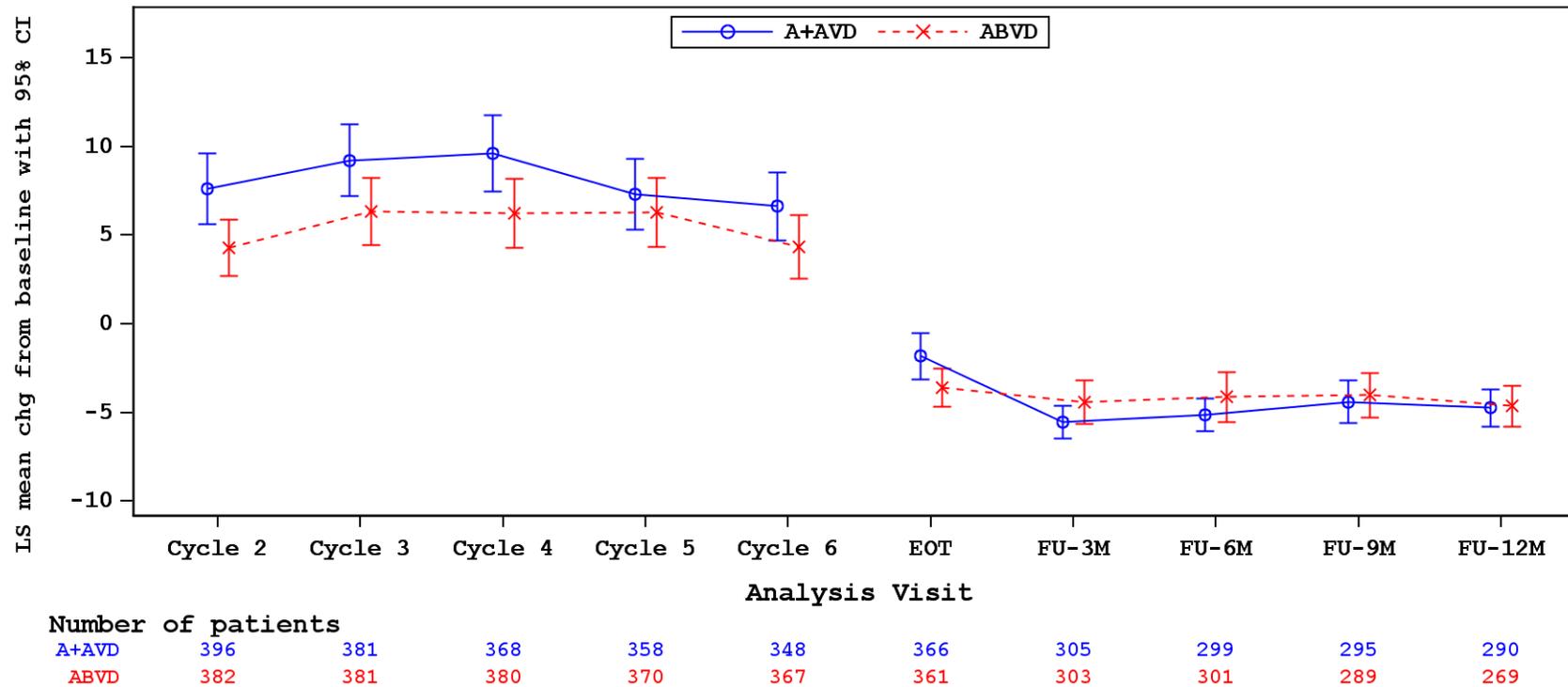


Abbildung 24: Darstellung der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert der EORTC QLQ-C30-Symptomskala Übelkeit und Erbrechen im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie

Quelle: Zusatzanalysen, ADFigure 35.2.19.1.7B (14)

In beiden Studiengruppen zeigte sich unter der Behandlung eine Zunahme der EORTC QLQ-C30-Symptomskala Übelkeit und Erbrechen, die in der Brentuximab Vedotin stärker ausgeprägt war. Nach Behandlungsende nahm die Symptomatik deutlich ab. Diese Abnahme war in beiden Gruppen vergleichbar.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-71: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30-Symptomskala Schmerz aus der Studie ECHELON-1

ECHELON-1, zulassungs- relevante Population	Brentuximab Vedotin plus AVD N = 425			Kontrolltherapie (ABVD) N = 421			Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)	
	n	MW (SD)	Veränderung zum Ausgangswert (SD) [95 %-KI]	n	MW (SD)	Veränderung zum Ausgangswert (SD) [95 %-KI]	LSMD [95 %-KI]	p-Wert
Baseline	414	27,42 (29,213)		412	25,61 (28,650)			
Zyklus 2	408	30,23 (27,695)	396 3,32 (33,156) [0,05; 6,60]	390	19,15 (23,802)	384 -6,38 (30,286) [-9,42; -3,34]	11,161 [7,753; 14,568]	<0,001
Zyklus 3	389	26,44 (26,708)	381 -0,44 (33,896) [-3,85; 2,98]	383	17,93 (22,380)	380 -8,07 (30,831) [-11,18; -4,96]	8,458 [5,118; 11,798]	<0,001
Zyklus 4	377	28,60 (27,966)	369 1,99 (33,522) [-1,44; 5,42]	382	19,94 (23,821)	380 -6,23 (31,606) [-9,42; -3,04]	9,404 [5,905; 12,903]	<0,001
Zyklus 5	368	27,94 (27,629)	359 1,72 (33,160) [-1,72; 5,16]	373	21,09 (24,299)	370 -5,00 (31,255) [-8,20; -1,80]	7,999 [4,420; 11,578]	<0,001
Zyklus 6	356	27,25 (26,039)	348 1,15 (30,972) [-2,12; 4,41]	370	21,13 (24,853)	367 -4,41 (30,768) [-7,56; -1,25]	7,141 [3,678; 10,604]	<0,001
EoT	373	18,10 (23,685)	366 -8,56 (29,679) [-11,61; -5,51]	364	12,96 (19,658)	361 -12,28 (28,545) [-15,24; -9,33]	5,327 [2,392; 8,263]	<0,001
3 Monate nach EoT	313	12,57 (19,928)	305 -14,21 (29,219) [-17,50; -10,92]	305	12,62 (20,680)	303 -11,61 (26,683) [-14,62; -8,59]	-0,334 [-3,291; 2,623]	0,825
6 Monate nach EoT	308	11,58 (20,955)	300 -14,50 (30,903) [-18,01; -10,99]	301	11,18 (18,370)	301 -12,18 (28,140) [-15,37; -8,99]	0,217 [-2,728; 3,162]	0,885
9 Monate nach EoT	303	11,28 (19,140)	295 -14,86 (29,104) [-18,19; -11,52]	292	12,44 (20,242)	289 -13,03 (28,788) [-16,37; -9,70]	-0,107 [-3,002; 2,788]	0,942
12 Monate nach EoT	298	12,19 (20,344)	290 -13,68 (29,455) [-17,08; -10,27]	271	11,01 (21,149)	269 -13,88 (29,533) [-17,42; -10,33]	0,612 [-2,563; 3,787]	0,705

AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lebensqualitätsfragebogen C30; EoT: Visite zum Behandlungsende; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Mittlere Differenz der kleinsten Quadrate; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Quelle: Zusatzanalysen, ADTable 35.2.19.1.14B (14)
--

Während der Behandlung unterscheidet sich die Schmerzausprägung gemäß EORTC QLQ-C30-Symptomskala Schmerz in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe nicht statistisch signifikant vom Ausgangswert (Ausnahme: Zunahme in Zyklus 2). In der ABVD-Gruppe wurde dagegen zu allen Zeitpunkten während der Behandlung eine statistisch signifikante Verminderung der Schmerzsymptomatik im Vergleich zum Ausgangswert beobachtet. Die Schmerzsymptomatik war mit ABVD während der Behandlung zu allen Zeitpunkten statistisch signifikant geringer als mit Brentuximab Vedotin plus AVD. Dieser Unterschied war jedoch therapeutisch nicht relevant, da die Differenz zu jedem Zeitpunkt unterhalb der Relevanzschwelle (unterer Grenzwert des 95 %-KI <10 Punkte) lag. Während der Nachbeobachtung war die Schmerzsymptomatik zu allen Zeitpunkten in beiden Gruppen vergleichbar und jeweils statistisch signifikant geringer als zum Ausgangszeitpunkt. Die klinische Relevanz im Vergleich zum Ausgangswert (oberer Grenzwert des 95 %-KI < -10) wurde mit Brentuximab Vedotin plus AVD zu allen Zeitpunkten während der Nachbeobachtung erreicht, mit ABVD nur zum Zeitpunkt 12 Monate nach EoT.

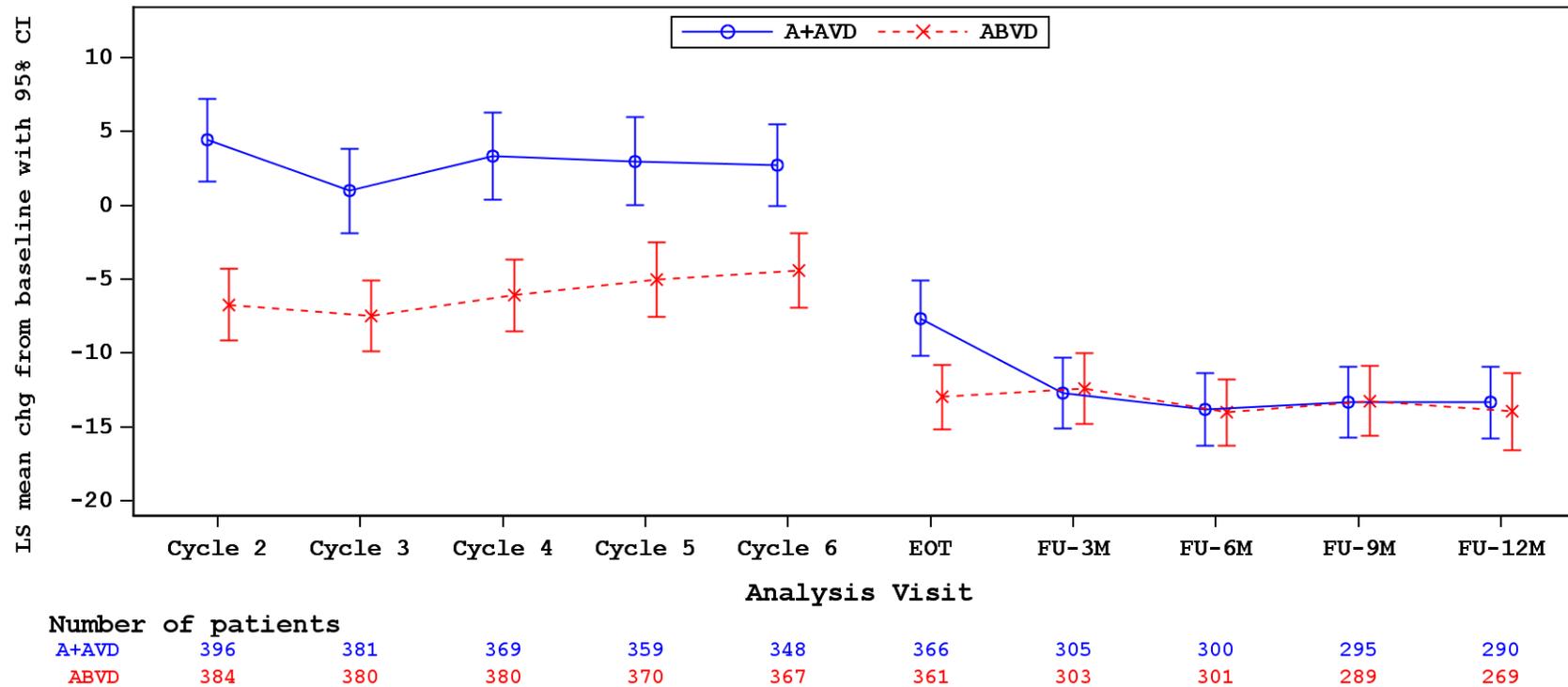


Abbildung 25: Darstellung der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert der EORTC QLQ-C30-Symptomskala Schmerz im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie

Quelle: Zusatzanalysen, ADFigure 35.2.19.1.14B (14)

Die Graphik der EORTC QLQ-C30-Symptomskala Schmerz zeigte während der Therapie mit Brentuximab Vedotin plus AVD eine leichte Zunahme, mit ABVD wurde dagegen bereits unter der Therapie eine deutliche Abnahme beobachtet. Nach Beendigung der Behandlung nahm in beiden Studiengruppen die Schmerzsymptomatik deutlich und in vergleichbarem Ausmaß ab.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ECHELON-1 wurde entsprechend der internationalen Empfehlungen zur Therapie des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms durchgeführt (40, 41). Die Selektion der Studienpopulation (bislang unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom) erfolgte gemäß den internationalen Standards, wie sie auch in Deutschland angewandt werden. Der Ablauf der Behandlung inklusive der Orientierung an Ergebnissen von Zwischenuntersuchungen (z. B. PET-Untersuchung nach Zyklus 2) erfolgte ebenfalls gemäß den internationalen Standards. Die Vergleichstherapie ABVD spielt in Deutschland, insbesondere bei älteren Patienten, eine wichtige Rolle in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms im Stadium IV.

Die Erhebung der Symptomausprägung onkologischer Patienten mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist international, darunter auch in Deutschland validiert. Unterschiede zum deutschen Versorgungskontext sind nicht zu erwarten. Die Ergebnisse der Studie ECHELON-1 für den Endpunkt Symptome sind deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.11 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT

Tabelle 4-72: Operationalisierung von Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Studie	Operationalisierung
ECHELON-1	<p>Der EQ-5D war ein explorativer Endpunkt der Studie ECHELON-1.</p> <p><u>Definition:</u> Der EQ-5D ist ein allgemeiner, krankheitsübergreifender, standardisierter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität. Er besteht aus zwei Teilbereichen: einem Fragebogen (EQ-5D-3L-Fragebogen) und einer visuellen Analogskala (Visual Analogue Scale, VAS) (33).</p> <p>Mit dem Fragebogen beurteilen die Patienten ihre Lebensqualität anhand von fünf Dimensionen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mobilität 2. Die Fähigkeit für sich selbst zu sorgen 3. Die Fähigkeit alltägliche Tätigkeiten durchzuführen 4. Schmerzen/körperliche Beschwerden 5. Angst/Niedergeschlagenheit. <p>Die Patienten bewerten die fünf Dimensionen mittels einer 3-Punkteskala (1 = keine Probleme, 2 = moderate Probleme, 3 = ernsthafte Probleme). Insgesamt sind 243 verschiedene Antworten möglich.</p> <p>Die VAS ist eine senkrechte Skala, auf der Patienten ihren Gesundheitszustand von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand) selbst einschätzen und eintragen können.</p> <p><u>Erhebung:</u> Die Erhebung des EQ-5D erfolgte beim Screening, jeweils am ersten Tag aller 6 Behandlungszyklen, bei EoT und während der Nachbeobachtungsvisiten nach Abschluss der Studienbehandlung bis zum Ablauf von 3 Jahren nach Abschluss der letzten Dosis der Erstlinienbehandlung oder bis zu einer bestätigten Progression (was immer zuerst auftrat). Wurde der Screening-Fragebogen innerhalb von 4 Tagen vor dem 1. Tag des 1. Zyklus ausgefüllt, war es nicht erforderlich am Tag 1 des 1. Zyklus erneut einen Fragebogen auszufüllen.</p> <p><u>Präsentation:</u> Dargestellt werden die Ergebnisse für den EQ-5D VAS als Maß für den Gesundheitszustand des Patienten (MWD [95 %-KI])</p> <p><u>Analyse:</u> Die Analyse erfolgte in der ITT-Population. Der Datenschnitt war am 20. April 2017. Für diese Nutzenbewertung wurde der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) post-hoc in der zulassungskonformen Population (Stadium IV) analysiert.</p> <p>Die Berechnung der Rücklaufquoten basierte auf der Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkte lebenden Patienten.</p>
EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensionen; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; VAS: Visuelle Analog-Skala;	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECHELON-1	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Patienten kannten die Behandlungsallokation. Die präsentierten Analysen wurden nicht für unterschiedliche Ausgangswerte adjustiert.

Wegen des offenen Studiendesigns und möglicher subjektiver Beeinflussungen der Patienten aufgrund der Kenntnis der Behandlungsallokation wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) als hoch eingestuft.

Tabelle 4-74: Rücklaufquoten des Lebensqualitätsfragebogens EQ-5D VAS

Studie ECHELON-1, zulassungskonforme Population	Brentuximab Vedotin plus AVD N=425		Kontrolltherapie (ABVD) N=421	
	Patienten ¹ n	Rücklaufquote n (%)	Patienten ¹ n	Rücklaufquote n (%)
Studienbeginn	425	414 (97,4)	421	409 (97,1)
Zyklus 2	425	406 (95,5)	421	386 (91,7)
Zyklus 3	425	386 (90,8)	421	383 (91,0)
Zyklus 4	425	377 (88,7)	421	383 (91,0)
Zyklus 5	425	362 (85,2)	420	369 (87,9)
Zyklus 6	425	359 (84,5)	420	365 (86,9)
EoT	420	374 (89,0)	412	360 (87,4)
3 Monate nach EoT	417	304 (72,9)	409	299 (73,1)
6 Monate nach EoT	416	297 (71,4)	407	293 (72,0)
9 Monate nach EoT	415	293 (70,6)	404	287 (71,0)
12 Monate nach EoT	413	291 (70,5)	402	253 (62,9)

¹ Lebende Patienten, verstorbene Patienten wurden von der Gesamtzahl der Patienten abgezogen.
 AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EoT: Visite zum Behandlungsende; EQ-5D VAS: Europäischer Lebensqualitäts-Fragebogen – 5 Dimensionen visuelle Analog-Skala
 Quelle: Zusatzanalysen, ADTable 35.2.22.4A (14)

Die Rücklaufquoten des EQ-5D VAS lagen während der Behandlung bis EoT konsistent deutlich über 80 %. 3, 6 und 9 Monate nach EoT wurden jeweils Rücklaufquoten von über 70 % erreicht. 12 Monate nach EoT betragen die Rücklaufquoten mit Brentuximab Vedotin plus AVD 70,5 % und mit ABVD 62,9 %.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus der Studie ECHELON-1

ECHELON-1, zulassungskonforme Population	Brentuximab Vedotin plus AVD N = 425		Kontrolltherapie (ABVD) N = 421		Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)	
	n	Mittelwert (SD)	n	Mittelwert (SD)	MWD [95 %-KI]	p-Wert
Baseline	414	64,87 (23,898)	409	65,40 (24,148)	-0,53 [-3,81; 2,76]	0,753
Zyklus 2	406	68,84 (21,617)	386	70,73 (20,273)	-1,89 [-4,82; 1,03]	0,205
Zyklus 3	386	68,17 (21,173)	383	71,22 (20,551)	-3,05 [-6,00; -0,09]	0,043
Zyklus 4	377	66,79 (20,925)	383	70,17 (20,949)	-3,38 [-6,36; -0,39]	0,027
Zyklus 5	362	67,23 (21,143)	369	70,19 (19,188)	-2,96 [-5,89; -0,03]	0,048
Zyklus 6	359	67,45 (21,166)	365	69,53 (21,239)	-2,08 [-5,17; 1,02]	0,188
EoT	374	73,96 (20,762)	360	76,70 (18,963)	-2,74 [-5,63; 0,14]	0,062
3 Monate nach EoT	304	82,03 (17,285)	299	81,67 (17,392)	0,36 [-2,41; 3,13]	0,799
6 Monate nach EoT	297	82,15 (17,522)	293	83,29 (15,289)	-1,14 [-3,80; 1,52]	0,401
9 Monate nach EoT	293	82,38 (19,956)	287	82,28 (17,011)	0,11 [-2,92; 3,13]	0,945
12 Monate nach EoT	291	82,11 (18,608)	253	82,55 (17,269)	-0,44 [-3,48; 2,60]	0,776

AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EQ-5D VAS Europäischer Lebensqualitäts-Fragebogen – 5 Dimensionen visuelle Analog-Skala; EoT: Visite zum Behandlungsende; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; SD: Standardabweichung
Quelle: Zusatzanalysen, ADTable 35.2.21.2B (14)

Der EQ-5D VAS-Score war zu Baseline in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Mittelwert 64,87 vs. 65,40). Unter der Behandlung wurden in beiden Gruppen leichte Verbesserungen gegenüber Baseline beobachtet (Tabelle 4-75). In den Zyklen 3-5 waren die Werte im ABVD-Arm im Vergleich zum Brentuximab Vedotin plus AVD-Arm statistisch signifikant besser. Da die Unterschiede aber unterhalb der klinischen Relevanzschwelle liegen, können sie als therapeutisch nicht relevant angesehen werden. Zu den Zeitpunkten Zyklus 6 und EoT wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede registriert. Nach Beendigung der Behandlung war der mittlere EQ-5D VAS-Score in

beiden Behandlungsgruppen vergleichbar und lag in beiden Behandlungsgruppen deutlich über den Werten zu Baseline und während der Therapie.

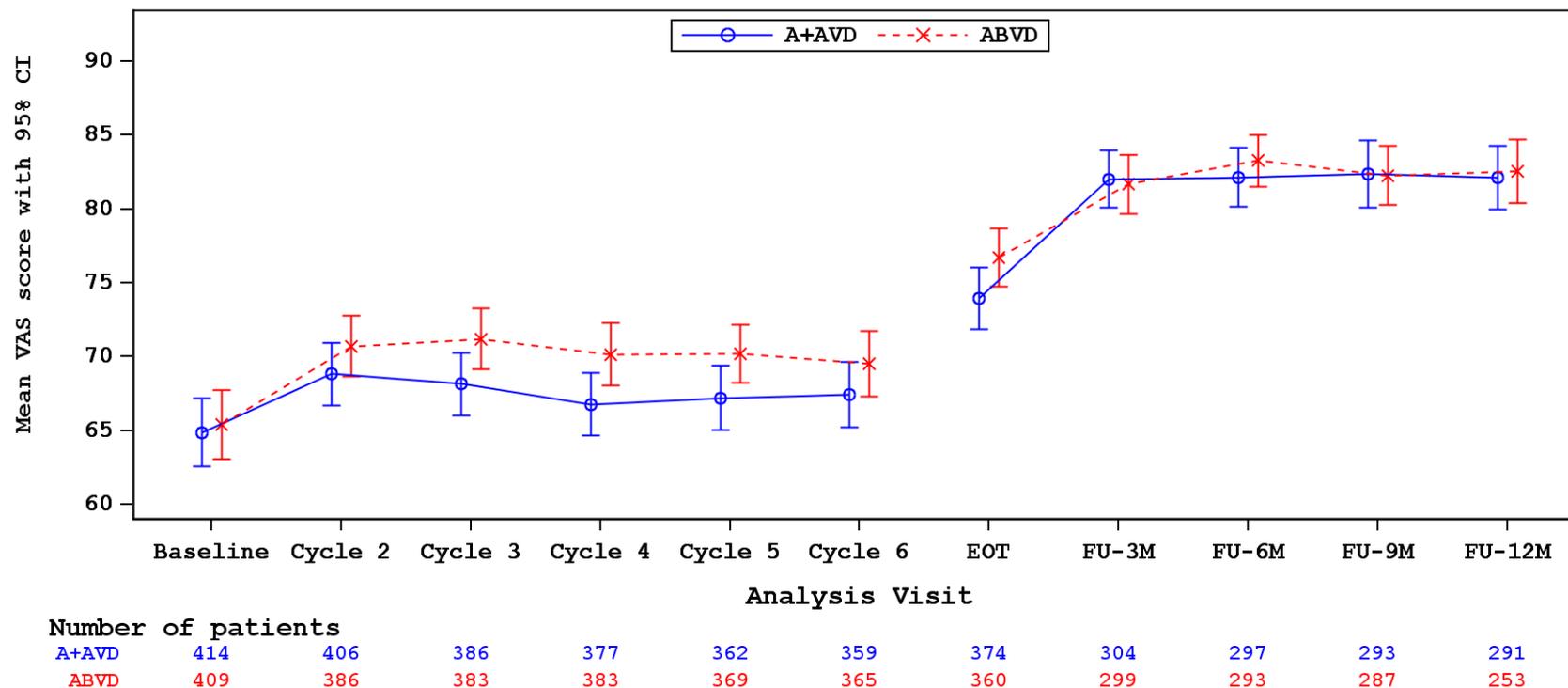


Abbildung 26: Darstellung des mittleren EQ-5D VAS-Scores im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie

Quelle: Zusatzanalysen, ADFigure 35.2.21.2B (14)

Der EQ-5D VAS-Score verbesserte sich in beiden Gruppen bereits während der Therapie im Vergleich zum Ausgangswert. Nach Beendigung der Erstlinienbehandlung wurde in beiden Gruppen vergleichbare, deutliche Verbesserungen gegenüber dem Ausgangswert dokumentiert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ECHELON-1 wurde entsprechend der internationalen Empfehlungen zur Therapie des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms durchgeführt (40, 41). Die Selektion der Studienpopulation (bislang unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom) erfolgte gemäß den internationalen Standards, wie sie auch in Deutschland angewandt werden. Der Ablauf der Behandlung inklusive der Orientierung an Ergebnissen von Zwischenuntersuchungen (z. B. PET-Untersuchung nach Zyklus 2) erfolgte ebenfalls gemäß den internationalen Standards. Die Vergleichstherapie ABVD spielt in Deutschland, insbesondere bei älteren Patienten, eine wichtige Rolle in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms im Stadium IV.

Der Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wurde anhand einer Selbsteinschätzung der Patienten erhoben. Länderspezifische Unterschiede sind nicht zu erwarten. Die Ergebnisse der Studie ECHELON-1 für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sind deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.3 Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.3.1 EORTC QLQ-C30 Lebensqualität/Funktionsskalen– RCT

Tabelle 4-76: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
ECHELON-1	<p>Die Lebensqualität bestimmt mit dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen, Version 3.0, war ein sekundärer Endpunkt der Studie ECHELON-1.</p> <p><u>Definition:</u> Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde entwickelt, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Krebs-Patienten, die an klinischen Studien teilnehmen, zu erfassen. Die aktuelle Standardversion ist die Version 3.0.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen enthält 30 Fragen, die fünf funktionellen Skalen (kognitive Funktion, emotionale Funktion, physische Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen), sechs Einzelsymptomen (Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö, Dyspnoe, finanzielle Schwierigkeiten, Schlaflosigkeit) und einer allgemeinen Gesundheitsstatus/QoL-Skala zugeordnet werden. Jede der 30 Fragen wird nur in einer Skala berücksichtigt.</p> <p>In dieser Nutzenbewertung werden die funktionellen Skalen und die Skala für den allgemeinen Gesundheitsstatus/QoL der Nutzendimension Lebensqualität zugeteilt und an dieser Stelle dargestellt. Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 werden der Nutzendimension Morbidität zugeordnet und dort dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.10).</p> <p>Die Fragen zu funktionellen Skalen beantworten die Patienten anhand einer vierstufigen Skala: „Überhaupt nicht“ = 1 Punkt, „Wenig“ = 2 Punkte, „Mäßig“ = 3 Punkte; „Sehr“ = 4 Punkte. Den allgemeinen Gesundheitsstatus/QoL bewerten die Patienten auf einer siebenstufigen Skala, die von „sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“ reicht. „Sehr schlecht“ wird mit einem Punkt bewertet, „ausgezeichnet“ mit 7 Punkten.</p> <p>Die Auswertung des EORTC QLQ-C30 erfolgt entsprechend des Scoring Materials in zwei Schritten (32): Zunächst werden die Einzelwerte addiert und ein Rohwert ermittelt. Die Rohwerte werden durch lineare Transformation in eine Skala von 0-100 umgewandelt. Höhere Werte von Funktionsskalen und allgemeinem Gesundheitsstatus/QoL bedeuten bessere Funktionalität bzw. eine besseren QoL. Als auch vom G-BA anerkannte Grenze für klinische Relevanz (validierte Minimal Important Difference, MID) gilt eine Veränderung der Skalen um 5-10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert (29, 45).</p> <p><u>Erhebung:</u> Den EORTC QLQ-C30-Fragebogen, Version 3.0, füllten die Patienten beim Screening, am Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus, bei EoT (30 Tage nach der letzten Dosis der Erstlinienbehandlung) und bei jeder Nachbeobachtungsvisite bis zur finalen Visite aus. Wurde der Screening-Fragebogen innerhalb von 4 Tagen vor dem 1. Tag des 1. Zyklus ausgefüllt, war es nicht erforderlich am Tag 1 des 1. Zyklus erneut einen Fragebogen auszufüllen.</p> <p>Die Zuordnung der Nachbeobachtungsvisiten zu den analysierten Zeitpunkten erfolgte in der in dieser Nutzenbewertung präsentierten Analyse in folgender Weise:</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 Monate nach EoT: Untersuchungen zwischen 1,5 Monaten bis $\leq 4,5$ Monate nach EoT; 6 Monate nach EoT: Untersuchungen zwischen 4,5 Monaten bis $\leq 7,5$ Monate nach EoT; 9 Monate nach EoT: Untersuchungen zwischen 7,5 Monaten bis $\leq 10,5$ Monate nach EoT; 12 Monate nach EoT: Untersuchungen zwischen 10,5 Monaten bis $\leq 13,5$ Monate nach EoT. <p><u>Analyse:</u> Die Analysen wurden in der ITT-Population durchgeführt. Der Datenschnitt erfolgte am 20. April 2017. Für diese Nutzenbewertung wurde der EORTC QLQ-C30 post-hoc in der zulassungskonformen Population (Stadium IV) analysiert.</p>

<p>Die Analysen der Veränderungen der Punktwerte gegenüber dem Ausgangswert plus 95 %-KI wurden mit gemischten Effekt-Modellen mit wiederholten Messungen zu jedem spezifizierten Zeitpunkt auf Basis der Mittelwerte der kleinsten Quadrate analysiert.</p> <p>Die Berechnung der Rücklaufquoten basierte auf der Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt lebenden Patienten.</p>
<p>QLQ-C30: Lebensqualitätsfragebogen C30; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EoT: Visite zum Behandlungsende; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; QoL: Lebensqualität</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECHELON-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Patienten kannten die Behandlungsallokation.

Wegen des offenen Studiendesigns und möglicher subjektiver Beeinflussungen der Patienten aufgrund der Kenntnis der Behandlungsallokation wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 als hoch eingestuft.

Tabelle 4-78: Rücklaufquoten des Lebensqualitätsfragebogens EORTC QLQ-C30^{1,2}

Studie ECHELON-1, zulassungskonforme Population	Brentuximab Vedotin plus AVD N=425		Kontrolltherapie (ABVD) N=421	
	Patienten ³ n	Rücklaufquote n (%)	Patienten ³ n	Rücklaufquote n (%)
Studienbeginn	425	412 (96,9)	421	412 (97,9)
Zyklus 2	425	394 (92,7)	421	383 (91,0)
Zyklus 3	425	375 (88,2)	421	381 (90,5)
Zyklus 4	425	366 (86,1)	421	378 (89,8)
Zyklus 5	425	356 (83,8)	420	368 (87,6)
Zyklus 6	425	345 (81,2)	420	365 (86,9)
EoT	420	363 (86,4)	412	359 (87,1)
3 Monate nach EoT	417	303 (72,7)	409	300 (73,3)
6 Monate nach EoT	416	299 (71,9)	407	299 (73,5)
9 Monate nach EoT	415	292 (70,4)	404	289 (71,5)
12 Monate nach EoT	413	288 (69,7)	402	270 (67,2)

¹ Für EORTC QLQ-C30-Skala allgemeiner Gesundheitsstatus/Lebensqualität
² Dargestellt wird die Anzahl der Patienten, die in die Analysen der Veränderungen zum Ausgangswert eingegangen sind (Ausnahme: Studienbeginn).
³ Lebende Patienten, verstorbene Patienten wurden von der Gesamtzahl der Patienten abgezogen.
AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lebensqualitätsfragebogen C30; EoT: Visite zum Behandlungsende
Quelle: Zusatzanalysen, Tabelle 35.2.22.1A (14)

Die Rücklaufquoten des Lebensqualitätsfragebogens EORTC QLQ-C30 waren hoch. Während der Therapie (bis EoT) wurden durchweg Rücklaufquoten über 80 % erzielt. Nach Beendigung der Therapie lagen die Rücklaufquoten bis 9 Monate nach EoT über 70 % und zum Zeitpunkt 12 Monate nach EoT knapp unter 70 %.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30-Skala allgemeiner Gesundheitsstatus/Lebensqualität aus der Studie ECHELON-1

ECHELON-1, zulassungs- relevante Population	Brentuximab Vedotin plus AVD N = 425			Kontrolltherapie (ABVD) N = 421			Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)	
	n	MW (SD)	n Veränderung zum Ausgangswert (SD) [95 %-KI]	n	MW (SD)	n Veränderung zum Ausgangswert (SD) [95 %-KI]	LSMD [95 %-KI]	p-Wert
Baseline	412	63,03 (22,376)		412	61,83 (23,298)			
Zyklus 2	407	63,10 (21,289)	394 0,06 (24,078) [-2,32; 2,45]	389	67,37 (18,138)	383 5,03 (21,989) [2,82; 7,24]	-4,668 [-7,164; -2,172]	<0,001
Zyklus 3	385	63,25 (20,725)	375 -0,40 (22,544) [-2,69; 1,89]	384	68,08 (18,026)	381 6,01 (22,896) [3,71; 8,32]	-5,632 [-8,096; -3,167]	<0,001
Zyklus 4	376	61,19 (20,096)	366 -2,19 (22,159) [-4,46; 0,09]	380	67,02 (19,264)	378 4,85 (25,209) [2,30; 7,40]	-6,725 [-9,299; -4,151]	<0,001
Zyklus 5	366	61,68 (19,594)	356 -1,59 (23,797) [-4,07; 0,89]	371	65,88 (17,660)	368 3,24 (25,422) [0,63; 5,84]	-5,198 [-7,773; -2,623]	<0,001
Zyklus 6	355	61,67 (19,159)	345 -1,62 (23,398) [-4,10; 0,86]	368	65,60 (18,512)	365 2,88 (25,968) [0,20; 5,55]	-5,094 [-7,698; -2,489]	<0,001
EoT	372	69,02 (19,258)	363 5,92 (24,048) [3,44; 8,41]	362	73,16 (18,897)	359 10,40 (23,697) [7,94; 12,86]	-4,674 [-7,211; -2,137]	<0,001
3 Monate nach EoT	312	79,83 (16,800)	303 16,39 (22,906) [13,80; 18,98]	302	78,48 (19,282)	300 14,72 (23,814) [12,02; 17,43]	0,952 [-1,629; 3,534]	0,469
6 Monate nach EoT	309	79,37 (17,608)	299 15,58 (22,949) [12,97; 18,19]	299	79,01 (17,329)	299 15,33 (24,263) [12,57; 18,09]	0,142 [-2,402; 2,686]	0,913
9 Monate nach EoT	302	80,19 (18,296)	292 16,24 (22,862) [13,61; 18,87]	292	78,14 (17,577)	289 14,62 (23,134) [11,94; 17,30]	1,497 [-1,090; 4,085]	0,256
12 Monate	298	80,40	288 17,01 (22,258)	272	79,17	270 15,25 (23,107)	1,537 [-1,025; 4,099]	0,239

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ECHELON-1, zulassungs- relevante Population	Brentuximab Vedotin plus AVD N = 425			Kontrolltherapie (ABVD) N = 421			Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)	
	n	MW (SD)	Veränderung zum Ausgangswert (SD) [95 %-KI]	n	MW (SD)	Veränderung zum Ausgangswert (SD) [95 %-KI]	LSMD [95 %-KI]	p-Wert
nach EoT		(17,767)	[14,43; 19,60]		(17,271)	[12,48; 18,02]		

AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lebensqualitätsfragebogen C30; EoT: Visite zum Behandlungsende; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Mittlere Differenz der kleinsten Quadrate; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung
Quelle: Zusatzanalysen, ADTable 35.2.19.1.1B (14)

Die EORTC QLQ-C30-Skala allgemeiner Gesundheitsstatus/Lebensqualität war zu allen Zeitpunkten während der Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD statistisch signifikant schlechter als mit der Kontrolltherapie ABVD. Der Unterschied war jedoch therapeutisch nicht relevant, da die Differenz niemals größer als 7 war und damit unterhalb der Relevanzschwelle lag. Im Vergleich zu Baseline war die Skala mit Brentuximab Vedotin plus AVD unter der Behandlung tendenziell, aber nicht signifikant schlechter. Mit der Kontrolltherapie wurde dagegen unter der Behandlung ein besserer allgemeiner Gesundheitsstatus/Lebensqualität beobachtet als zu Baseline. Zum Zeitpunkt EoT war die Skala allgemeiner Gesundheitsstatus/Lebensqualität in beiden Behandlungsgruppen signifikant besser als zu Baseline. Nach Abschluss der Behandlung wurden für die Skala allgemeiner Gesundheitsstatus/Lebensqualität keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Beide Behandlungsgruppen zeigten deutlich bessere Werte als zu Therapiebeginn und während der Therapie. Die klinische Relevanz (unterer Grenzwert des 95 %-KI >10) wurde sowohl mit Brentuximab Vedotin plus AVD als auch mit ABVD zu allen Zeitpunkten während der Nachbeobachtung erreicht.

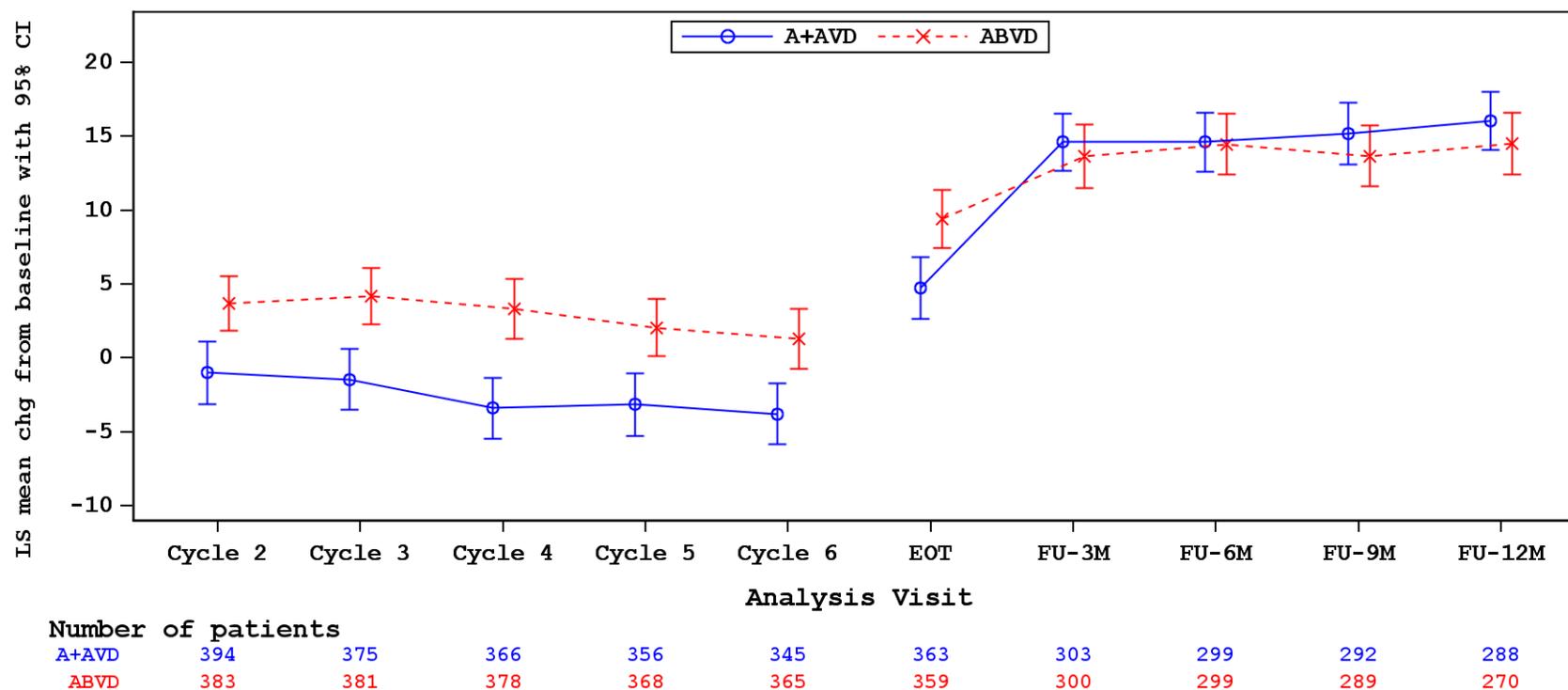


Abbildung 27: Darstellung der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert von EORTC QLQ-C30-Skala allgemeiner Gesundheitsstatus/Lebensqualität Global im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie

Quelle: Zusatzanalysen, ADFigure 35.2.19.1.1B (14)

Die Entwicklung der EORTC QLQ-C30-Skala allgemeiner Gesundheitsstatus/Lebensqualität gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie zeigt die Abbildung 27. Während der Studienbehandlung ist die Lebensqualität der Patienten der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe geringer als mit der Kontrolltherapie ABVD. Diese Lebensqualitäts-Beeinträchtigungen sind jedoch nach Behandlungsende reversibel. Schon 3 Monate nach Beendigung der Behandlung ist die Lebensqualität in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar und deutlich besser als zu Studienbeginn. Diese bessere Lebensqualität besteht während der weiteren Nachbeobachtung (6, 9 bzw. 12 Monate nach EoT) konsistent fort.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-80: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30-Funktionsskala kognitive Funktion aus der Studie ECHELON-1

ECHELON-1, zulassungs- relevante Population	Brentuximab Vedotin plus AVD N = 425				Kontrolltherapie (ABVD) N = 421				Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)	
	n	MW (SD)	n	Veränderung zum Ausgangswert (SD) [95 %-KI]	n	MW (SD)	n	Veränderung zum Ausgangswert (SD) [95 %-KI]	LSMD [95 %-KI]	p-Wert
Baseline	412	86,33 (19,674)			412	87,30 (20,283)				
Zyklus 2	407	85,30 (19,440)	394	-1,23 (20,052) [-3,21; 0,76]	389	87,62 (18,697)	383	0,00 (16,180) [-1,63; 1,63]	-1,844 [-4,032; 0,344]	0,098
Zyklus 3	386	84,93 (19,134)	376	-1,82 (20,915) [-3,94; 0,30]	384	85,59 (18,832)	381	-1,79 (18,821) [-3,69; 0,10]	-0,415 [-2,775; 1,945]	0,730
Zyklus 4	376	82,76 (20,268)	366	-4,28 (21,331) [-6,47; -2,09]	381	85,30 (18,803)	379	-1,85 (19,723) [-3,84; 0,15]	-2,471 [-4,927; -0,014]	0,049
Zyklus 5	366	83,01 (20,807)	356	-4,12 (21,852) [-6,40; -1,84]	372	83,69 (20,327)	369	-3,57 (20,817) [-5,70; -1,44]	-1,242 [-3,923; 1,439]	0,363
Zyklus 6	355	82,16 (21,757)	345	-4,64 (22,108) [-6,98; -2,30]	370	83,24 (19,899)	367	-4,54 (21,067) [-6,70; -2,38]	-1,168 [-3,916; 1,579]	0,404
EoT	373	84,90 (20,589)	364	-1,51 (21,031) [-3,68; 0,66]	362	86,23 (18,855)	359	-1,02 (20,595) [-3,16; 1,12]	-0,991 [-3,505; 1,524]	0,440
3 Monate nach EoT	312	88,41 (19,324)	303	2,31 (20,484) [-0,01; 4,63]	302	87,20 (18,868)	300	-1,06 (22,269) [-3,59; 1,47]	2,675 [-0,009; 5,359]	0,051
6 Monate nach EoT	309	88,51 (17,771)	299	1,67 (18,944) [-0,48; 3,83]	300	87,61 (17,961)	300	-0,50 (21,352) [-2,93; 1,93]	2,510 [0,038; 4,982]	0,047
9 Monate nach EoT	302	89,51 (17,984)	292	2,91 (19,591) [0,65; 5,17]	292	87,50 (19,164)	289	-0,40 (21,037) [-2,84; 2,03]	3,033 [0,431; 5,634]	0,022
12 Monate nach EoT	298	88,98 (18,113)	288	2,31 (19,980) [0,00; 4,63]	272	87,62 (19,839)	270	-0,25 (22,123) [-2,90; 2,40]	2,524 [-0,234; 5,282]	0,073

AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lebensqualitätsfragebogen C30; EoT: Visite zum Behandlungsende; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Mittlere Differenz der kleinsten Quadrate; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Quelle: Zusatzanalysen, ADTable 35.2.19.1.5B (14)

Die kognitive Funktion gemäß EORTC QLQ C30-Funktionsskala war während der Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD mit der Kontrolltherapie ABVD vergleichbar. Lediglich zu Zyklus 4 wurde ein signifikanter, klinisch jedoch nicht relevanter Unterschied zuungunsten von Brentuximab Vedotin plus AVD beobachtet (Differenz: -2,471). Im Vergleich zu Baseline gab es in beiden Behandlungsgruppen keine statistisch signifikanten Veränderungen (Ausnahme: signifikante Verbesserung mit Brentuximab Vedotin plus AVD 9 Monate nach EoT). Nach Abschluss der Behandlung blieb die kognitive Funktion in beiden Gruppen weiterhin vergleichbar und war 6 und 9 Monate nach EoT mit Brentuximab Vedotin plus AVD statistisch signifikant besser als mit ABVD. Der Unterschied war jedoch klinisch nicht relevant.

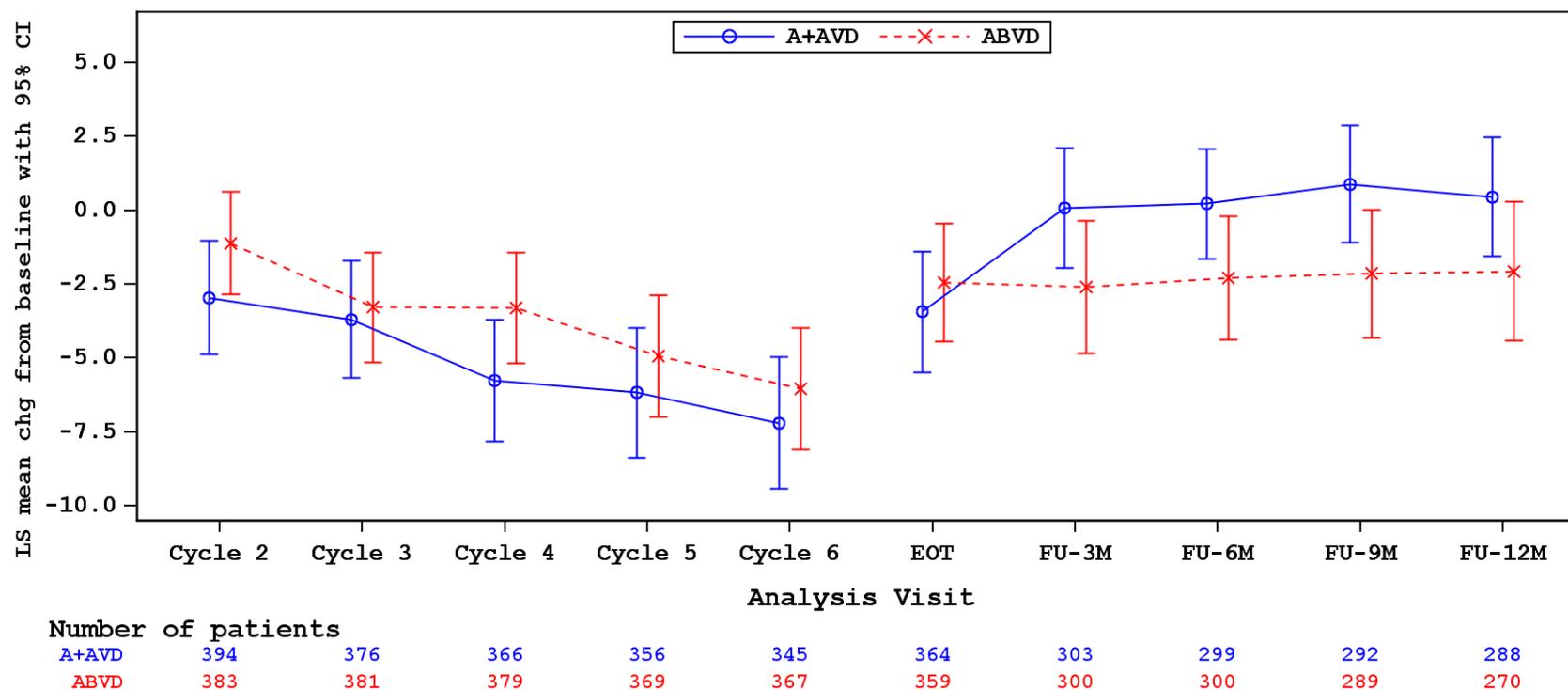


Abbildung 28: Darstellung der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert der EORTC QLQ-C30-Funktionskala kognitive Funktion im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie

Quelle: Zusatzanalysen, ADFigure 35.2.19.1.5B (14)

Die kognitive Funktion nahm während der Behandlung in beiden Studiengruppen gegenüber dem Ausgangswert ab. Diese Beeinträchtigung war in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe tendenziell stärker als in der ABVD-Gruppe. Nach Beendigung der Behandlung wurden in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe die Ausgangswerte wieder erreicht, während die kognitive Funktion der ABVD-Patienten tendenziell jedoch, nicht statistisch signifikant unter den Ausgangswerten blieb.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30-Funktionsskala emotionale Funktion aus der Studie ECHELON-1

ECHELON-1, zulassungs- relevante Population	Brentuximab Vedotin plus AVD N = 425				Kontrolltherapie (ABVD) N = 421				Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)	
	n	MW (SD)	n	Veränderung zum Ausgangswert (SD) [95 %-KI]	n	MW (SD)	n	Veränderung zum Ausgangswert (SD) [95 %-KI]	LSMD [95 %-KI]	p-Wert
Baseline	412	74,95 (23,220)			412	76,48 (21,048)				
Zyklus 2	407	79,84 (20,779)	394	4,93 (20,102) [2,94; 6,92]	389	82,10 (19,997)	383	5,14 (17,742) [3,36; 6,92]	-1,229 [-3,513; 1,054]	0,291
Zyklus 3	386	80,05 (20,033)	376	4,56 (21,995) [2,33; 6,79]	384	81,58 (19,827)	381	4,58 (19,572) [2,61; 6,55]	-0,608 [-3,038; 1,822]	0,623
Zyklus 4	376	78,77 (21,283)	366	3,43 (23,338) [1,03; 5,83]	381	81,42 (22,103)	379	4,60 (21,440) [2,44; 6,77]	-2,214 [-4,925; 0,497]	0,109
Zyklus 5	366	79,39 (22,229)	356	3,92 (23,608) [1,46; 6,39]	372	79,36 (22,993)	369	2,48 (22,866) [0,14; 4,82]	0,012 [-2,920; 2,943]	0,994
Zyklus 6	355	78,61 (22,276)	345	3,49 (22,276) [1,13; 5,85]	370	80,84 (21,969)	367	3,12 (22,871) [0,77; 5,47]	-1,740 [-4,608; 1,127]	0,234
EoT	373	82,06 (21,509)	364	7,32 (22,024) [5,05; 9,59]	362	84,58 (19,218)	359	7,61 (19,510) [5,59; 9,64]	-1,616 [-4,112; 0,881]	0,204
3 Monate nach EoT	312	85,45 (20,268)	303	11,08 (22,843) [8,50; 13,67]	302	86,03 (18,840)	300	8,32 (19,887) [6,06; 10,58]	0,981 [-1,687; 3,650]	0,471
6 Monate nach EoT	308	87,25 (18,836)	298	11,81 (21,961) [9,31; 14,31]	300	85,72 (18,921)	300	8,08 (19,828) [5,83; 10,34]	2,799 [0,276; 5,322]	0,030
9 Monate nach EoT	302	87,42 (19,270)	292	13,00 (23,525) [10,29; 15,71]	291	86,02 (19,685)	288	8,36 (21,301) [5,89; 10,83]	2,489 [-0,304; 5,282]	0,081
12 Monate nach EoT	298	87,47 (19,040)	288	12,72 (23,014) [10,05; 15,39]	272	86,04 (21,060)	270	8,64 (21,338) [6,09; 11,20]	3,189 [0,290; 6,088]	0,031

AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lebensqualitätsfragebogen C30; EoT: Visite zum Behandlungsende; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Mittlere Differenz der kleinsten Quadrate; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Quelle: Zusatzanalysen, ADTable 35.2.19.1.4B (14)

Die EORTC QLQ C30-Funktionsskala emotionale Funktion zeigte zu allen Zeitpunkten während der Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD und mit der Kontrolltherapie ABVD vergleichbare Werte. Im Vergleich zu Baseline gab es in beiden Behandlungsgruppen zu allen Zeitpunkten statistisch signifikante Verbesserungen. Nach Abschluss der Behandlung besserte sich die emotionale Funktion in beiden Gruppen deutlich, war weiterhin statistisch signifikant besser als zu Baseline und in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe nach 9 und 12 Monaten auch klinisch relevant besser als zu Baseline (unterer Grenzwert des 95 %-KI >10). Statistisch signifikant bessere Werte mit Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD zeigten sich 6 Monate nach EoT (LSMD: 2,799 [95 %-KI: 0,276; 5,322]; p=0,030) sowie 12 Monate nach EoT (LSMD: 3,189 [95 %-KI: 0,290; 6,088]; p=0,031). Diese Unterschiede waren jedoch klinisch nicht relevant.

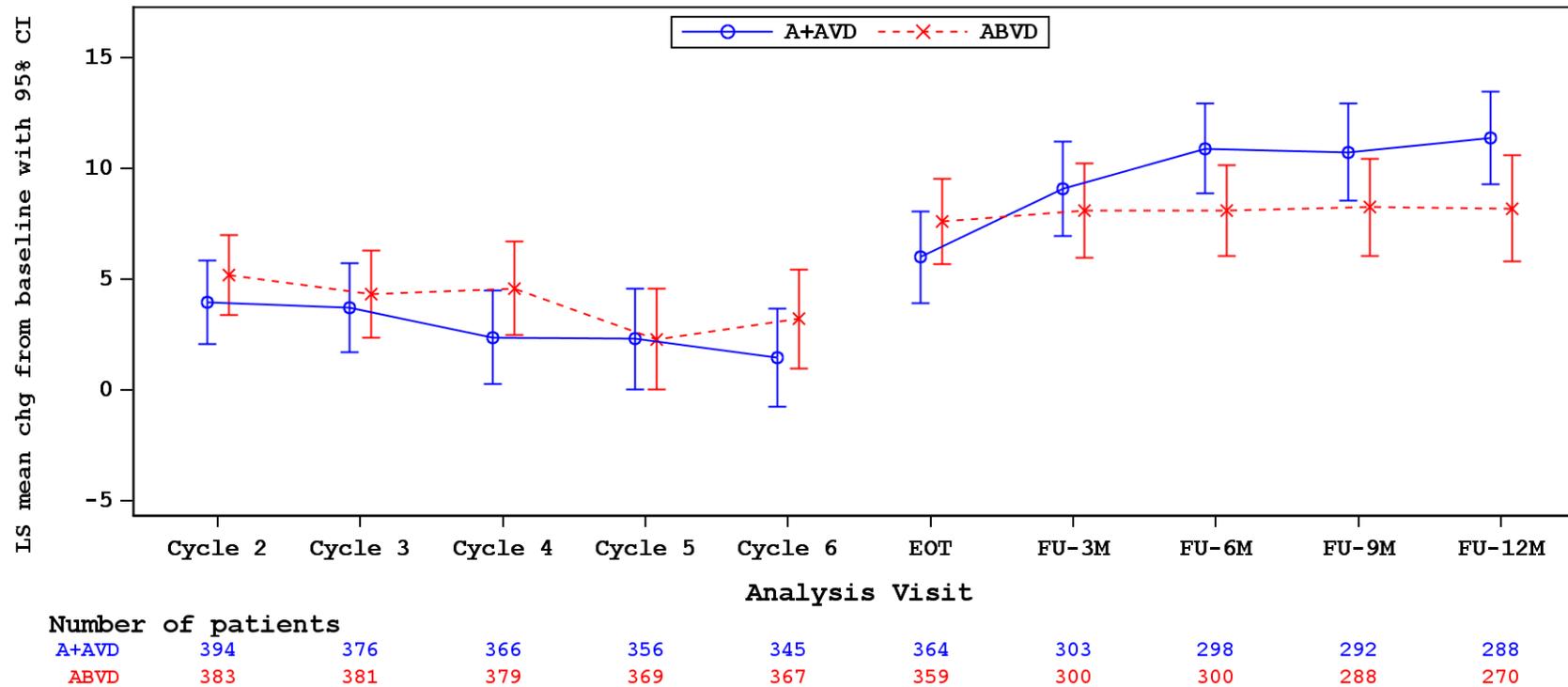


Abbildung 29: Darstellung der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert der EORTC QLQ-C30-Funktionsskala emotionale Funktion im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie

Quelle: Zusatzanalysen, ADFigure 35.2.19.1.4B (14)

Die EORTC QLQ-C30-Funktionsskala emotionale Funktion war bereits während der Behandlung in beiden Studiengruppen tendenziell besser als bei Studienbeginn. Nach Behandlungsende wurde eine deutliche Verbesserung der emotionalen Funktion gegenüber dem Ausgangswert beobachtet, die in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe tendenziell stärker ausfiel als in der ABVD-Gruppe.

Tabelle 4-82: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30-Funktionsskala körperliche Funktion aus der Studie ECHELON-1

ECHELON-1, zulassungs- relevante Population	Brentuximab Vedotin plus AVD N = 425				Kontrolltherapie (ABVD) N = 421				Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)	
	n	MW (SD)	n	Veränderung zum Ausgangswert (SD) [95 %-KI]	n	MW (SD)	n	Veränderung zum Ausgangswert (SD) [95 %-KI]	LSMD [95 %-KI]	p-Wert
Baseline	414	82,41 (19,466)			412	81,79 (19,939)				
Zyklus 2	407	82,25 (18,385)	395	-0,63 (16,897) [-2,30; 1,04]	388	84,94 (16,123)	382	3,11 (16,801) [1,42; 4,80]	-3,388 [-5,329; -1,447]	<0,001
Zyklus 3	390	81,19 (18,662)	382	-1,81 (18,424) [-3,66; 0,05]	383	85,88 (14,922)	380	4,11 (18,475) [2,25; 5,97]	-5,490 [-7,572; -3,407]	<0,001
Zyklus 4	376	78,17 (19,973)	368	-5,03 (19,670) [-7,05; -3,02]	382	83,96 (16,409)	380	2,43 (20,677) [0,34; 4,51]	-7,414 [-9,754; -5,073]	<0,001
Zyklus 5	366	78,90 (19,693)	358	-4,34 (20,888) [-6,51; -2,17]	372	83,37 (16,509)	369	1,60 (21,486) [-0,60; 3,80]	-6,593 [-9,082; -4,103]	<0,001
Zyklus 6	356	78,09 (20,442)	348	-5,16 (21,690) [-7,44; -2,87]	370	82,47 (17,422)	367	0,22 (22,642) [-2,10; 2,55]	-6,338 [-9,002; -3,674]	<0,001
EoT	373	81,46 (20,302)	366	-1,72 (22,590) [-4,05; 0,60]	364	87,28 (15,653)	361	5,44 (20,564) [3,31; 7,56]	-6,641 [-9,075; -4,208]	<0,001
3 Monate nach EoT	313	88,37 (16,458)	305	5,05 (21,537) [2,62; 7,47]	304	90,99 (13,299)	302	8,05 (17,738) [6,04; 10,06]	-3,608 [-5,732; -1,483]	<0,001
6 Monate nach EoT	308	89,88 (16,059)	300	5,83 (21,434) [3,39; 8,26]	301	91,62 (13,216)	301	8,26 (17,695) [6,26; 10,27]	-2,061 [-4,179; 0,056]	0,056
9 Monate nach EoT	303	91,24 (14,039)	295	7,45 (20,122) [5,15; 9,76]	292	91,50 (14,333)	289	9,08 (19,600) [6,82; 11,35]	-1,140 [-3,254; 0,974]	0,290
12 Monate nach EoT	298	90,91 (16,046)	290	8,01 (20,736) [5,61; 10,40]	271	91,14 (14,950)	269	8,34 (19,732) [5,97; 10,70]	-0,028 [-2,284; 2,229]	0,981

AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lebensqualitätsfragebogen C30; EoT: Visite zum Behandlungsende; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Mittlere Differenz der kleinsten Quadrate; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Quelle: Zusatzanalysen, ADTable 35.2.19.1.2B (14)

Die EORTC QLQ-C30-Funktionsskala körperliche Funktion war zu allen Zeitpunkten während der Behandlung bis einschließlich EoT mit Brentuximab Vedotin plus AVD statistisch signifikant schlechter als mit der Kontrolltherapie ABVD. Der Unterschied war jedoch therapeutisch nicht relevant, da die Differenz niemals größer als 8 war und damit unterhalb der Relevanzschwelle von 10 lag. Im Vergleich zu Baseline war die körperliche Funktion mit Brentuximab Vedotin plus AVD von Zyklus 4 bis Zyklus 6 signifikant schlechter. Mit der Kontrolltherapie wurden zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant schlechtere Werte beobachtet als zu Baseline. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bildeten sich nach dem Abschluss der Behandlung zurück. Ab dem Zeitpunkt 6 Monate nach EoT gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In beiden Gruppen war der Wert für die EORTC QLQ-C30-Funktionsskala körperliche Funktion zu allen Zeitpunkten nach EoT statistisch signifikant besser als zu Baseline.

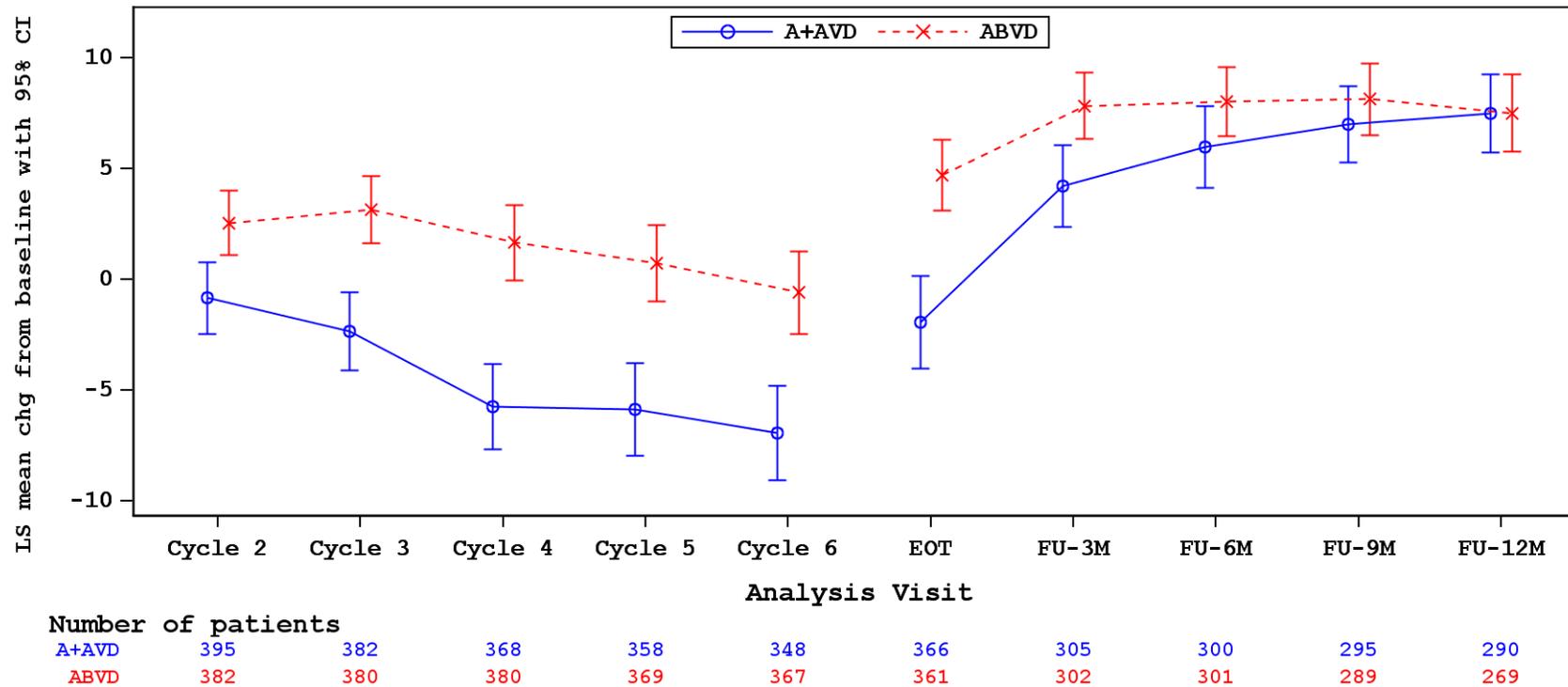


Abbildung 30: Darstellung der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert der EORTC QLQ-C30-Funktionsskala körperliche Funktion im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie

Quelle: Zusatzanalysen, ADFigure 35.2.19.1.2B (14)

Die EORTC QLQ-C30-Funktionsskala körperliche Funktion verschlechterte sich in der Brentuximab Vedotin-Gruppe unter der Behandlung, während im ABVD-Arm zunächst eine Tendenz zu einer leichter Besserung beobachtet wurde, die sich gegen Behandlungsende abschwächte. Nach Behandlungsende wurde in beiden Gruppen eine vergleichbare, gegenüber dem Ausgangswert deutlich bessere körperliche Funktion beobachtet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-83: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30-Funktionsskala Rollenfunktion aus der Studie ECHELON-1

ECHELON-1, zulassungs- relevante Population	Brentuximab Vedotin plus AVD N = 425				Kontrolltherapie (ABVD) N = 421				Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)	
	n	MW (SD)	n	Veränderung zum Ausgangswert (SD) [95 %-KI]	n	MW (SD)	n	Veränderung zum Ausgangswert (SD) [95 %-KI]	LSMD [95 %-KI]	p-Wert
Baseline	414	71,14 (31,199)			412	71,80 (30,516)				
Zyklus 2	404	69,31 (28,226)	392	-2,68 (30,887) [-5,75; 0,39]	388	77,92 (24,424)	382	5,85 (28,409) [2,99; 8,70]	-9,193 [-12,474; -5,912]	<0,001
Zyklus 3	389	69,24 (29,611)	381	-2,80 (33,127) [-6,14; 0,54]	384	78,13 (22,986)	381	6,12 (29,401) [3,16; 9,09]	-9,061 [-12,484; -5,639]	<0,001
Zyklus 4	376	67,64 (28,761)	368	-4,39 (32,592) [-7,73; -1,05]	382	78,84 (24,765)	380	7,06 (31,348) [3,90; 10,22]	-12,289 [-15,796; -8,783]	<0,001
Zyklus 5	366	67,58 (28,814)	358	-4,05 (33,238) [-7,51; -0,60]	373	75,60 (25,441)	370	3,42 (32,189) [0,13; 6,71]	-9,623 [-13,323; -5,923]	<0,001
Zyklus 6	356	67,09 (28,837)	348	-4,89 (32,508) [-8,31; -1,46]	370	75,68 (24,323)	367	3,27 (32,758) [-0,09; 6,63]	-10,064 [-13,717; -6,411]	<0,001
EoT	373	73,55 (29,207)	366	1,96 (34,654) [-1,60; 5,52]	364	82,55 (23,280)	361	10,34 (32,287) [7,00; 13,68]	-9,141 [-12,727; -5,556]	<0,001
3 Monate nach EoT	313	85,41 (23,154)	305	13,83 (32,657) [10,15; 17,50]	305	87,76 (21,278)	303	14,19 (30,844) [10,70; 17,68]	-2,984 [-6,244; 0,276]	0,073
6 Monate nach EoT	308	87,07 (21,806)	300	14,61 (32,664) [10,90; 18,32]	301	88,43 (19,576)	301	14,06 (30,757) [10,58; 17,55]	-1,201 [-4,292; 1,889]	0,446
9 Monate nach EoT	303	89,22 (19,776)	295	16,16 (32,482) [12,44; 19,88]	292	88,13 (21,178)	289	14,71 (32,155) [10,98; 18,43]	0,370 [-2,760; 3,501]	0,816
12 Monate nach EoT	298	87,86 (21,560)	290	16,21 (33,070) [12,38; 20,03]	271	89,18 (20,074)	269	15,92 (31,797) [12,11; 19,74]	-1,295 [-4,461; 1,872]	0,422

AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lebensqualitätsfragebogen C30; EoT: Visite zum Behandlungsende; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Mittlere Differenz der kleinsten Quadrate; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Quelle: Zusatzanalysen, ADTable 35.2.19.1.3B (14)

Die EORTC QLQ-C30-Funktionsskala Rollenfunktion war zu allen Zeitpunkten während der Behandlung bis einschließlich EoT mit Brentuximab Vedotin plus AVD signifikant schlechter als mit der Kontrolltherapie ABVD. Der Unterschied war jedoch therapeutisch insgesamt nicht relevant, da der obere Grenzwert des 95 %-KI die Relevanzschwelle von -10 zu keinem Zeitpunkt unterschritt. Im Vergleich zu Baseline war die Funktionsskala Rollenfunktion mit Brentuximab Vedotin plus AVD von Zyklus 4 bis Zyklus 6 signifikant schlechter. Mit der Kontrolltherapie wurden zu keinem Zeitpunkt signifikant schlechtere Werte beobachtet als zu Baseline beobachtet. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bildeten sich nach dem Abschluss der Behandlung zurück. Nach der Behandlung gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In beiden Gruppen war die EORTC QLQ-C30-Funktionsskala Rollenfunktion nach EoT signifikant besser und klinisch relevant besser (unterer Schwellenwert des 95 %-KI: >10 Punkte) als zu Baseline.

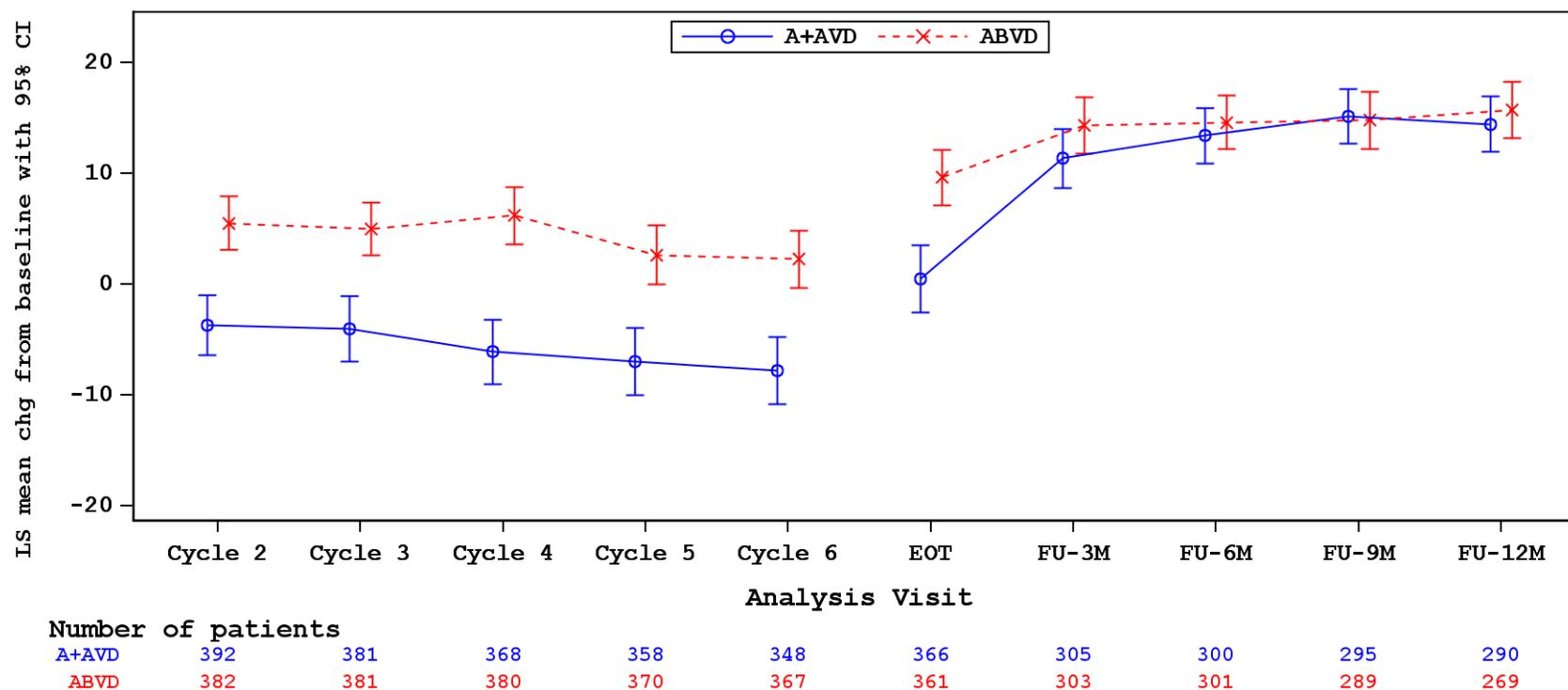


Abbildung 31: Darstellung der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert von EORTC QLQ-C30-Funktionsskala Rollenfunktion im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie

Quelle: Zusatzanalysen, ADFigure 35.2.19.1.3B (14)

Die EORTC QLQ-C30-Funktionsskala Rollenfunktion war unter der Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD statistisch signifikant schlechter als unter Behandlung mit ABVD. Während sich die Rollenfunktion in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert verschlechterte, wurde mit ABVD eine tendenzielle Verbesserung beobachtet. Nach Beendigung der Behandlung kam es in beiden Gruppen zu statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserungen der Rollenfunktion im Vergleich zu den Ausgangswerten.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-84: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30-Funktionsskala soziale Funktion aus der Studie ECHELON-1

ECHELON-1, zulassungs- relevante Population	Brentuximab Vedotin plus AVD N = 425				Kontrolltherapie (ABVD) N = 421				Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)	
	n	MW (SD)	n	Veränderung zum Ausgangswert (SD) [95 %-KI]	n	MW (SD)	n	Veränderung zum Ausgangswert (SD) [95 %-KI]	LSMD [95 %-KI]	p-Wert
Baseline	412	75,16 (27,672)			411	75,95 (27,784)				
Zyklus 2	407	73,05 (27,059)	394	-2,75 (27,658) [-5,49; -0,01]	389	78,53 (23,414)	382	1,92 (26,052) [-0,70; 4,54]	-5,025 [-8,126; -1,924]	0,002
Zyklus 3	386	72,06 (27,188)	376	-4,03 (27,822) [-6,85; -1,21]	384	77,99 (23,870)	380	1,18 (28,434) [-1,68; 4,05]	-5,273 [-8,559; -1,986]	0,002
Zyklus 4	376	69,73 (28,078)	366	-6,01 (28,701) [-8,96; -3,06]	381	78,96 (24,982)	378	2,29 (29,472) [-0,69; 5,27]	-9,254 [-12,659; -5,848]	<0,001
Zyklus 5	366	70,67 (27,266)	356	-4,92 (28,800) [-7,92; -1,91]	372	76,43 (25,349)	368	-0,50 (31,255) [-3,70; 2,71]	-6,361 [-9,897; -2,824]	<0,001
Zyklus 6	355	69,67 (29,198)	345	-5,89 (30,299) [-9,10; -2,69]	370	76,31 (25,595)	366	-0,87 (31,187) [-4,07; 2,34]	-7,123 [-10,850; -3,395]	<0,001
EoT	372	75,63 (27,857)	363	-0,37 (30,241) [-3,49; 2,75]	362	84,12 (22,978)	358	6,89 (29,133) [3,86; 9,92]	-8,140 [-11,572; -4,707]	<0,001
3 Monate nach EoT	312	85,74 (23,731)	303	10,07 (28,715) [6,82; 13,31]	302	89,51 (19,080)	299	11,87 (26,917) [8,81; 14,94]	-3,065 [-6,157; 0,027]	0,052
6 Monate nach EoT	309	88,03 (22,201)	299	11,76 (29,571) [8,40; 15,13]	300	90,11 (19,383)	299	10,98 (29,112) [7,67; 14,29]	-0,754 [-3,880; 2,371]	0,636
9 Monate nach EoT	302	89,29 (20,634)	292	11,76 (27,052) [8,64; 14,87]	291	89,40 (21,562)	287	10,80 (29,883) [7,33; 14,27]	0,297 [-2,896; 3,490]	0,855
12 Monate nach EoT	298	87,75 (23,090)	288	11,11 (29,151) [7,73; 14,49]	272	91,48 (18,777)	269	13,07 (28,241) [9,68; 16,46]	-2,246 [-5,466; 0,955]	0,169

AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lebensqualitätsfragebogen C30; EoT: Visite zum Behandlungsende; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Mittlere Differenz der kleinsten Quadrate; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Quelle: Zusatzanalysen, ADTable 35.2.19.1.6B (14)

Die EORTC QLQ-C30-Funktionsskala soziale Funktion war zu allen Zeitpunkten während der Behandlung bis einschließlich EoT mit Brentuximab Vedotin plus AVD signifikant schlechter als mit der Kontrolltherapie ABVD. Der Unterschied war jedoch therapeutisch nicht relevant, da die mittlere Differenz (LSMD) maximal -9,254 betrug und damit oberhalb der Relevanzschwelle von -10 lag. Auch im Vergleich zu Baseline war die Funktionsskala soziale Funktion mit Brentuximab Vedotin plus AVD zu allen Zeitpunkten während der Behandlung bis einschließlich Zyklus 6 signifikant schlechter. Mit der Kontrolltherapie wurden zu keinem Zeitpunkt signifikant schlechtere Werte beobachtet als zu Baseline, bei EoT lag eine signifikante Verbesserung vor. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bildeten sich nach dem Abschluss der Behandlung zurück. Nach der Behandlung gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In beiden Gruppen war die EORTC QLQ-C30-Funktionsskala soziale Funktion nach EoT signifikant besser als zu Baseline.

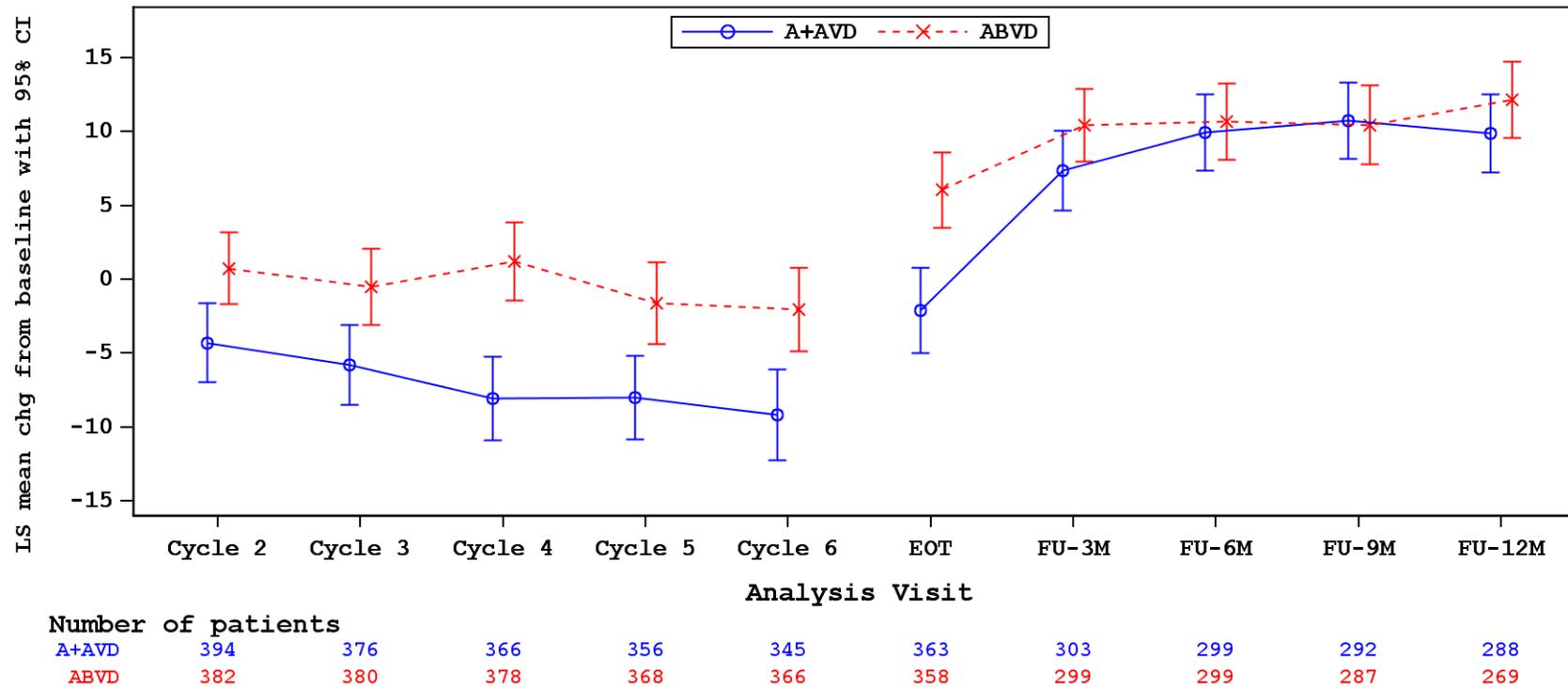


Abbildung 32: Darstellung der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert der EORTC QLQ-C30-Funktionsskala soziale Funktion im Zeitverlauf der ECHELON-1-Studie

Quelle: Zusatzanalysen, ADFigure 35.2.19.1.6B (14)

Die EORTC QLQ-C30-Funktionsskala soziale Funktion zeigte während der Behandlung im Brentuximab Vedotin plus AVD-Arm eine Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert, während im ABVD-Arm die soziale Funktion zunächst gleichblieb und sich nur gegen Ende der Behandlung leicht verschlechterte. Nach Behandlungsende wurden in beiden Gruppen deutliche Verbesserungen gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden während der Nachbeobachtungsvisiten nicht registriert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ECHELON-1 wurde entsprechend der internationalen Empfehlungen zur Therapie des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms durchgeführt (40, 41). Die Selektion der Studienpopulation (bislang unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom) erfolgte gemäß den internationalen Standards, wie sie auch in Deutschland angewandt werden. Der Ablauf der Behandlung inklusive der Orientierung an Ergebnissen von Zwischenuntersuchungen (z. B. PET-Untersuchung nach Zyklus 2) erfolgte ebenfalls gemäß den internationalen Standards. Die Vergleichstherapie ABVD spielt in Deutschland, insbesondere bei älteren Patienten, eine wichtige Rolle in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms im Stadium IV.

Die Erhebung der Lebensqualität onkologischer Patienten mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist international, darunter auch in Deutschland validiert. Unterschiede zum deutschen Versorgungskontext sind nicht zu erwarten. Die Ergebnisse der Studie ECHELON-1 für den Endpunkt Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) sind deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit – RCT

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-85: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
ECHELON-1	<p>Definitionen:</p> <p><u>Ein unerwünschtes Ereignis (UE)</u> war als jede unerwünschte Reaktion eines Patienten, dem ein pharmazeutisches Produkt appliziert worden war, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung definiert. Jedes unvorteilhafte oder unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich anormaler Laborbefunde), jedes Symptom oder jede Erkrankung, die zeitlich mit der Verwendung eines medizinischen Produktes assoziiert waren, 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>Anormale Laborwerte wurden nicht als UE eingestuft, es sei denn der Wert führte zu einem Abbruch oder einer Verzögerung der Studienbehandlung, einer Dosisanpassung, einer therapeutischen Intervention oder wurde vom Prüfarzt als klinisch signifikante Veränderung gegenüber dem Ausgangswert eingestuft.</p> <p>Als <u>schweres unerwünschtes Ereignis</u> wurde jedes UE klassifiziert, das gemäß NCI CTCAE, Version 4.03 mit einem Schweregrad von 3 oder höher klassifiziert wurde.</p> <p>Als <u>schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)</u> wurde jedes UE klassifiziert, das fatal oder lebensbedrohlich war, in einer Krankenhauseinweisung oder der Verlängerung einer Krankenhausbehandlung resultierte, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung/Invalidität führte, eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler zur Folge hatte oder medizinisch bedeutend war.</p> <p><u>Patienten mit Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses:</u> Patienten mit einem unerwünschten Ereignis (UE), das zum dauerhaften Abbruch der Behandlung mit mindestens einer Komponente der randomisierten Studienbehandlung führte.</p> <p><u>Tod unter Behandlung:</u> Todesfälle ab Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum 30. Tag nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation</p> <p><u>Erhebung:</u> Alle von den Patienten spontan und/oder als Antwort auf eine offene Frage des Studienpersonals berichteten oder durch Beobachtung, körperliche Untersuchung oder andere diagnostische Maßnahmen erfassten unerwünschten Ereignisse wurden auf einer entsprechenden Seite im CRF dokumentiert. Jede klinisch relevante Verschlechterung von Laborwerten oder sonstigen klinischen Befunde wurde als UE eingestuft.</p> <p><u>Kodierung:</u> Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA Version 19.0 kodiert. Der Schweregrad der UE, einschließlich der Laboranomalien wurde nach NCI CTCAE, Version 4.03 klassifiziert.</p> <p>Der Beobachtungsraum für UE/SUE umfasste die Zeitspanne von der Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum 30. Tag nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Analyse der unerwünschten Ereignisse erfolgte in der Sicherheitspopulation (Patienten mit mindestens einem UE/SUE usw.).</p> <p>Folgende Ereignisse werden basierend auf der Sicherheitspopulation (SAS) berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis (UE) • Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE) • Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis NCI CTCAE \geq Grad 3 • Patienten mit einem unerwünschten Ereignis (UE), das zum dauerhaften Abbruch der Behandlung mit mindestens einer Komponente der randomisierten Studienbehandlung führte • Tod unter Behandlung

<ul style="list-style-type: none"> • UE bei Patienten mit G-CSF-Prophylaxe (A+AVD vs. ABVD; A+AVD mit G-CSF-Prophylaxe vs. A+AVD ohne G-CSF-Prophylaxe) • UE/SUE nach SOC und ausgewählten PT • UE/SUE bei Patienten $\geq 60/ \geq 65$ Jahre <p>Folgende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse werden gesondert dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interstitielle Lungenerkrankungen (SMQ) • Neutropenien (PT) • febrile Neutropenien (PT) • Periphere Neuropathien (SMQ) <p>Analyse: Die Analyse erfolgte in der Sicherheitspopulation (alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhielten). Als UE unter Therapie wurde ein UE gewertet, das ab Verabreichung der ersten Dosis der Erstlinientherapie bis 30 Tage nach der letzten Dosis aufgetreten war.</p> <p>Berechnet wurden Odds Ratios, Risikodifferenzen und relative Risiken mit den dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen sowie die p-Werte mittels Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test (dichotome Analyse).</p> <p>Der Datenschnitt erfolgte am 20. April 2017. Für diese Nutzenbewertung wurden die unerwünschten Ereignisse post-hoc in der zulassungskonformen Population (Stadium IV) analysiert.</p> <p>Zusätzlich wurde die Rückbildung der peripheren Neuropathien präsentiert (bei EoT, zum Zeitpunkt des Datenschnitts der primären Analyse am 20.04.2017 und zum Zeitpunkt einer Folgeanalyse am 16.04.2018).</p>
<p>A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SMQ: Standardisierter MedDRA-Query; SOC: System Organ-Klasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: UE unter Therapie (Treatment Emergent Adverse Event); TESAE: SUE unter Therapie (Treatment Emergent Serious Adverse Event); UE: Unerwünschtes Ereignis</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-86: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ECHELON-1	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Patienten und Prüferärzte kannten die Behandlungsallokation.

Wegen des offenen Studiendesigns und möglicher subjektiver Beeinflussungen der Patienten und Prüferärzte aufgrund der Kenntnis der Behandlungsallokation wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis (UE) aus der Studie ECHELON-1

Studie: ECHELON-1, zulassungskonforme Population	Brentuximab Vedotin plus AVD		Kontrolltherapie (ABVD)		Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)				
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RRR [95 %-KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis (UE)	424	416 (98)	413	403 (98)	1,29 [0,50; 3,30]	1,01 [0,99; 1,03]	0,995 [0,97; 1,01]	1 [-2; 3]	0,5943
Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis NCI CTCAE \geq Grad 3	424	352 (83)	413	278 (67)	2,37 [1,71; 3,29]	1,23 [1,14; 1,34]	0,81 [0,75; 0,88]	16 [10; 22]	<0,0001
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE)	424	170 (40)	413	114 (28)	1,76 [1,31; 2,35]	1,45 [1,20; 1,77]	0,69 [0,57; 0,84]	12 [6; 19]	0,00014
Patienten mit Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses	424	44 (10)	413	66 (16)	0,61 [0,40; 0,92]	0,65 [0,45; 0,93]	1,54 [1,08; 2,20]	-6 [-10; -1]	0,01651
Tod unter Behandlung	424	5 (1)	413	8 (2)	0,60 [0,20; 1,86]	0,61 [0,20; 1,85]	1,64 [0,54; 4,98]	-1 [-3; 1]	0,3757

^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test
 ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; KI: Konfidenzintervall; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RRR: Reziprokes relatives Risiko; vs.: versus
 Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 35.3.1.1B (14)

Für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE wurde kein signifikant erhöhtes Risiko unter Behandlung mit BV+AVD im Vergleich zur Behandlung mit ABVD beobachtet (Tabelle 4-87). In beiden Behandlungsgruppen wurde bei jeweils 98 % der Patienten ≥ 1 unerwünschtes Ereignis berichtet. Das relative Risiko betrug 1,01 [95 %-KI: 0,99; 1,03], der p-Wert erreichte 0,5943.

Die Rate der Patienten mit ≥ 1 schweren unerwünschten Ereignis (NCI CTCAE \geq Grad 3) war mit Brentuximab Vedotin plus AVD statistisch signifikant höher als mit der Kontrolltherapie (ABVD). Mit Brentuximab Vedotin plus AVD berichteten 352 (83 %) Patienten über mindestens ein schweres UE, mit ABVD waren es 278 (67 %) Patienten. Das relative Risiko betrug 1,23 [95 %-KI: 1,14; 1,34]; $p < 0,0001$.

Die Rate der Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) war mit Brentuximab Vedotin plus AVD statistisch signifikant höher als mit der Kontrolltherapie (ABVD). Mit Brentuximab Vedotin plus AVD berichteten 170 (40 %) Patienten über mindestens ein SUE, mit ABVD waren es 114 (28 %) Patienten. Das relative Risiko betrug 1,45 [95 %-KI: 1,20; 1,77]; $p = 0,00014$.

In der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe berichteten weniger Patienten über ein unerwünschtes Ereignis, das zum dauerhaften Abbruch der Behandlung mit mindestens einer Komponente der randomisierten Studienbehandlung führte, als in der Kontrollgruppe (ABVD). Mit Brentuximab Vedotin plus AVD brachen 44 (10 %) Patienten die Studienbehandlung wegen eines unerwünschten Ereignisses ab, mit der Kontrolltherapie (ABVD) waren es 66 (16 %). Der Unterschied war statistisch signifikant (RR: 0,65 [95 %-KI: 0,45; 0,93]; $p = 0,01651$).

Während der Behandlung verstarben in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe 5 (1 %) Patienten, in der Kontrollgruppe (ABVD) 8 (2 %) Patienten. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (RR: 0,61 [95 %-KI: 0,20; 1,85]; $p = 0,3757$).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis (UE) aus der Studie ECHELON-1 (nur Patienten mit G-CSF-Therapie)

Studie: ECHELON-1, zulassungskonforme Population	Brentuximab Vedotin plus AVD		Kontrolltherapie (ABVD)		Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)				
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RRR [95 % KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis (UE)	54	46 (85)	32	28 (88)	0,82 [0,23; 2,98]	0,97 [0,82; 1,16]	1,03 [0,87; 1,22]	-2 [-20; 15]	0,7659
Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis NCI CTCAE \geq Grad 3	54	31 (57)	32	15 (47)	1,53 [0,63; 3,68]	1,23 [0,79; 1,89]	0,82 [0,53; 1,26]	11 [-14; 35]	0,3467
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE)	54	18 (33)	32	5 (16)	2,7 [0,89; 8,19]	2,13 [0,88; 5,19]	0,47 [0,19; 1,14]	18 [-3; 38]	0,07461
Patienten mit Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses	54	4 (7)	32	5 (16)	0,43 [0,11; 1,74]	0,47 [0,14; 1,64]	2,11 [0,61; 7,29]	-8 [-25; 9]	0,2321
Tod unter Behandlung	54	1 (2)	32	0	n.b.	n.b.	n.b.	2 [-4; 8]	0,4414

^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test
 ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; KI: Konfidenzintervall; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RRR: Reziprokes relatives Risiko; vs.: versus
 Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 35.3.1.1C (14)

In der Subpopulation der Patienten mit G-CSF-Therapie wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Gesamtraten unerwünschter, schwerer unerwünschter und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie bei den Therapieabbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen beobachtet (Tabelle 4-88). Patienten, die mit Brentuximab Vedotin plus AVD behandelt wurden, hatten vergleichbar häufig ≥ 1 unerwünschtes Ereignis wie die Patienten der Kontrollgruppe (ABVD). Das relative Risiko betrug 0,97 [95 %-KI: 0,82; 1,16], der p-Wert war 0,7659.

Die Rate der Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis NCI CTCAE \geq Grad 3 unterschied sich mit Brentuximab Vedotin plus AVD nicht statistisch signifikant von der Rate der Patienten mit der Kontrolltherapie (ABVD). Das relative Risiko für schwere UE betrug 1,23 [95 %-KI: 0,79; 1,89]; $p=0,3467$. Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) betrug das relative Risiko 2,13 [95 %-KI: 0,88; 5,19]; $p=0,07461$. Das relative Risiko für einen dauerhaften Abbruch der Behandlung mit mindestens einer Komponente der randomisierten Studienbehandlung wegen eines unerwünschten Ereignisses betrug mit Brentuximab Vedotin plus AVD versus ABVD 0,47 [95 %-KI: 0,14; 1,64], $p=0,2321$. Während der Behandlung verstarb ein Patient der Brentuximab plus-AVD-Gruppe, der G-CSF erhalten hatte, versus 0 Patienten mit G-CSF-Prophylaxe aus der ABVD-Gruppe.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis (UE) aus der Studie ECHELON-1 nach SOC sowie HLT und PT von besonderem Interesse; Vergleich zwischen Patienten mit und ohne primäre G-CSF-Prophylaxe (A+AVD-Gruppe)

Studie: ECHELON-1, zulassungskonforme Population	Brentuximab Vedotin plus AVD (N=424)								
	Primäre G-CSF-Prophylaxe		Keine primäre G-CSF-Prophylaxe		Primäre G-CSF-Prophylaxe vs. keine primäre G-CSF-Prophylaxe				
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RRR [95 %-KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis (UE)	54	46 (85)	370	370 (100)	n.b.	0,85 [0,76; 0,95]	1,17 [1,05; 1,31]	-14,8 [-24,3; -5,3]	<0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Stomatitis und Ulzerationen (HLT)	54	41 (76)	370	307 (83)	0,65 [0,33; 1,28]	0,92 [0,78; 1,07]	1,09 [0,93; 1,28]	-7,0 [-19,1; 5,0]	0,2081
	54	9 (17)	370	99 (27)	0,55 [0,26; 1,16]	0,62 [0,34; 1,16]	1,61 [0,86; 2,98]	-10,1 [-21,0; 0,8]	0,1124
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Neutropenie (HLT) Neutropenie (PT) Febrile Neutropenie (PT) Anämie (HLT) Leukopenie (HLT)	54	28 (52)	370	286 (77)	0,32 [0,18; 0,57]	0,67 [0,52; 0,87]	1,49 [1,15; 1,94]	-25,5 [-39,4; -11,5]	<0,0001
	54	22 (41)	370	267 (72)	0,27 [0,15; 0,48]	0,56 [0,41; 0,78]	1,77 [1,28; 2,46]	-31,4 [-45,3; -17,5]	<0,0001
	54	18 (33)	370	241 (65)	0,27 [0,15; 0,49]	0,51 [0,35; 0,75]	1,95 [1,33; 2,87]	-31,8 [-45,3; -18,3]	<0,0001
	54	6 (11)	370	74 (20)	0,50 [0,21; 1,21]	0,56 [0,25; 1,21]	1,80 [0,82; 3,93]	-8,9 [-18,2; 0,4]	0,1193
	54	9 (17)	370	88 (24)	0,64 [0,30; 1,36]	0,70 [0,38; 1,31]	1,43 [0,77; 2,66]	-7,1 [-18,0; 3,7]	0,2461
	54	1 (2)	370	29 (8)	0,22 [0,03; 1,66]	0,24 [0,03; 1,70]	4,23 [0,59; 30,4]	-6,0 [-10,5; -1,5]	0,1095
Erkrankungen des Nervensystems Periphere Neuropathien (HLT)	54	30 (56)	370	277 (75)	0,42 [0,23; 0,75]	0,74 [0,58; 0,95]	1,35 [1,05; 1,72]	-19,3 [-33,3; -5,3]	0,003057
	54	21 (39)	370	211 (57)	0,48 [0,27; 0,86]	0,68 [0,48; 0,96]	1,47 [1,04; 2,07]	-18,1 [-32,1; -4,2]	0,01247
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Pyrexie (PT)	54	27 (50)	370	230 (62)	0,61 [0,34; 1,08]	0,80 [0,61; 1,06]	1,24 [0,94; 1,64]	-12,2 [-26,4; 2,1]	0,08790
	54	11 (20)	370	101 (27)	0,68 [0,34; 1,37]	0,75 [0,43; 1,30]	1,34 [0,77; 2,33]	-6,9 [-18,6; 4,7]	0,2827
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	54	25 (46)	370	206 (56)	0,69 [0,39; 1,22]	0,83 [0,62; 1,12]	1,20 [0,89; 1,63]	-9,4 [-23,6; 4,9]	0,1969
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	54	25 (46)	370	195 (53)	0,77 [0,43; 1,37]	0,88 [0,65; 1,19]	1,14 [0,84; 1,54]	-6,4 [-20,6; 7,8]	0,3793
Erkrankungen der Haut und des	54	23 (43)	370	192 (52)	0,69 [0,39; 1,22]	0,82 [0,59; 1,14]	1,22 [0,88; 1,69]	-9,3 [-23,4; 4,8]	0,2025

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: ECHELON-1, zulassungskonforme Population	Brentuximab Vedotin plus AVD (N=424)								
	Primäre G-CSF-Prophylaxe		Keine primäre G-CSF-Prophylaxe		Primäre G-CSF-Prophylaxe vs. keine primäre G-CSF-Prophylaxe				
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RRR [95 %-KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Unterhautzellgewebes									
Untersuchungen	54	20 (37)	370	171 (46)	0,68 [0,38; 1,23]	0,80 [0,56; 1,15]	1,25 [0,87; 1,80]	-9,2 [-23,0; 4,7]	0,2062
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	54	17 (31)	370	162 (44)	0,59 [0,32; 1,09]	0,72 [0,48; 1,08]	1,39 [0,92; 2,10]	-12,3 [-25,7; 1,1]	0,08768
Psychiatrische Erkrankungen	54	16 (30)	370	106 (29)	1,05 [0,56; 1,96]	1,03 [0,67; 1,61]	0,97 [0,62; 1,50]	1,0 [-12,0; 14,0]	0,8819
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	54	10 (19)	370	108 (29)	0,55 [0,27; 1,14]	0,63 [0,35; 1,14]	1,58 [0,88; 2,82]	-10,7 [-22,0; 0,7]	0,1026
Gefäßerkrankungen	54	9 (17)	370	77 (21)	0,76 [0,36; 1,63]	0,80 [0,43; 1,50]	1,25 [0,67; 2,34]	-4,1 [-14,9; 6,6]	0,4798
Herzkrankungen	54	5 (9)	370	37 (10)	0,92 [0,34; 2,45]	0,93 [0,38; 2,25]	1,08 [0,44; 2,63]	-0,7 [-9,1; 7,6]	0,8650
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	54	2 (4)	370	35 (9)	0,37 [0,09; 1,58]	0,39 [0,1; 1,58]	2,55 [0,63; 10,3]	-5,8 [-11,6; 0,1]	0,1622
Augenerkrankungen	54	3 (6)	370	32 (9)	0,62 [0,18; 2,10]	0,64 [0,20; 2,03]	1,56 [0,49; 4,91]	-3,1 [-9,8; 3,7]	0,4409
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	54	4 (7)	370	24 (6)	1,15 [0,38; 3,46]	1,14 [0,41; 3,16]	0,88 [0,32; 2,43]	0,9 [-6,5; 8,3]	0,7993
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	54	4 (7)	370	23 (6)	1,21 [0,40; 3,63]	1,19 [0,43; 3,31]	0,84 [0,30; 2,33]	1,2 [-6,2; 8,6]	0,9177
Affektionen der Leber und Gallenblase	54	3 (6)	370	14 (4)	1,50 [0,42; 5,39]	1,47 [0,44; 4,94]	0,68 [0,20; 2,29]	1,8 [-4,6; 8,2]	0,5358
^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; HLT: High Level Term; KI: Konfidenzintervall; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PT: Preferred term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RRR: Reziprokes relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 35.3.1.2B (14)									

Die primäre Prophylaxe mit G-CSF führte zu einer signifikanten Verbesserung der Verträglichkeit der Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu Brentuximab Vedotin plus AVD ohne G-CSF-Prophylaxe (Tabelle 4-89). Die Rate der Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis war mit G-CSF-Prophylaxe signifikant niedriger als ohne Prophylaxe (RR: 0,85 [95 %-KI: 0,76; 0,95], $p < 0,0001$). Wie aufgrund des Wirkmechanismus von G-CSF zu erwarten war, betraf die verbesserte Verträglichkeit nach primärer G-CSF-Prophylaxe insbesondere die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“. In dieser SOC betrug mit G-CSF-Prophylaxe im Vergleich zu keiner G-CSF-Prophylaxe das relative Risiko für eine UE 0,67 [95 %-KI: 0,52; 0,87], $p < 0,0001$. Das Risiko für ein UE des PT Neutropenie wurde durch G-CSF beinahe halbiert (von 65 % auf 33 %; relatives Risiko: 0,51 [95 %-KI: 0,35; 0,75], $p < 0,0001$).

Die in der Fachinformation von ADCETRIS® (5) empfohlene primäre G-CSF-Prophylaxe führt durchweg über fast alle SOC zu einer verbesserten Verträglichkeit der Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu Brentuximab Vedotin plus AVD ohne G-CSF-Prophylaxe. Der Verzicht auf diese Prophylaxe während des überwiegenden Teils der Studie ECHELON-1 stellt eine Schlechterstellung von Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zum Versorgungsalltag dar. Die in diesem Dossier dargestellten Sicherheitsergebnisse überschätzen deshalb das in der praktischen Anwendung von Brentuximab Vedotin plus AVD bei Patienten mit Stadium IV-Hodgkin-Lymphom zu erwartende Risiko für unerwünschte Ereignisse.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis (UE) aus der Studie ECHELON-1 nach SOC sowie HLT und PT von besonderem Interesse (mindestens 4 % der Patienten in einer Gruppe)

Studie: ECHELON-1, zulassungskonforme Population	Brentuximab Vedotin plus AVD		Kontrolltherapie (ABVD)		Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)				
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RRR [95 % KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis (UE)	424	416 (98)	413	403 (98)	1,29 [0,50; 3,30]	1,01 [0,99; 1,03]	0,995 [0,97; 1,01]	1 [-2; 3]	0,5943
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	424	348 (82)	413	309 (75)	1,54 [1,11; 2,15]	1,10 [1,02; 1,18]	0,91 [0,85; 0,98]	7 [1; 13]	0,01067
Stomatitis und Ulzerationen (HLT)	424	108 (25)	413	76 (18)	1,52 [1,09; 2,11]	1,38 [1,07; 1,80]	0,72 [0,56; 0,94]	7 [1; 13]	0,01360
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	424	314 (74)	413	230 (56)	2,27 [1,70; 3,04]	1,33 [1,20; 1,47]	0,75 [0,68; 0,83]	18 [12; 25]	<0,0001
Neutropenie (HLT)	424	289 (68)	413	213 (52)	2,01 [1,52; 2,66]	1,32 [1,18; 1,48]	0,76 [0,68; 0,85]	17 [10; 23]	<0,0001
Neutropenie (PT)	424	259 (61)	413	189 (46)	1,86 [1,41; 2,45]	1,34 [1,17; 1,52]	0,75 [0,66; 0,85]	15 [8; 22]	<0,0001
Febrile Neutropenie (PT)	424	80 (19)	413	35 (8)	2,51 [1,65; 3,84]	2,23 [1,53; 3,23]	0,45 [0,31; 0,65]	10 [6; 15]	<0,0001
Anämie (HLT)	424	97 (23)	413	45 (11)	2,43 [1,65; 3,56]	2,10 [1,52; 2,91]	0,48 [0,34; 0,87]	12 [7; 17]	<0,0001
Leukopenie (HLT)	424	30 (7)	413	26 (6)	1,13 [0,66; 1,95]	1,12 [0,68; 1,87]	0,89 [0,54; 1,48]	1 [-3; 4]	0,6518
Erkrankungen des Nervensystems	424	307 (72)	413	219 (53)	2,32 [1,74; 3,01]	1,37 [1,23; 1,52]	0,73 [0,66; 0,82]	19 [13; 26]	<0,0001
Periphere Neuropathien (HLT)	424	232 (55)	413	113 (27)	3,21 [2,40; 4,28]	2,00 [1,67; 2,39]	0,50 [0,42; 0,60]	27 [21; 34]	<0,0001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	424	257 (61)	413	250 (61)	1,00 [0,76; 1,32]	1,00 [0,90; 1,12]	1,00 [1,90; 1,11]	0 [-7; 7]	0,9810
Pyrexie (PT)	424	112 (26)	413	100 (24)	1,12 [0,82; 1,54]	1,09 [0,86; 1,38]	0,92 [0,73; 1,16]	2 [-4; 8]	0,4642
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	424	231 (54)	413	163 (39)	1,84 [1,40; 2,42]	1,38 [1,19; 1,60]	0,72 [0,63; 0,84]	15 [8; 22]	<0,0001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	424	220 (52)	413	205 (50)	1,09 [0,83; 1,44]	1,05 [0,91; 1,20]	0,96 [0,84; 1,09]	2 [-5; 9]	0,5153
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	424	215 (51)	413	178 (43)	1,36 [1,03; 1,78]	1,18 [1,02; 1,36]	0,85 [0,74; 0,98]	8 [1; 15]	0,02754

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: ECHELON-1, zulassungskonforme Population	Brentuximab Vedotin plus AVD		Kontrolltherapie (ABVD)		Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)				
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RRR [95 % KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Untersuchungen	424	191 (45)	413	111 (27)	2,23 [1,67; 2,98]	1,68 [1,39; 2,03]	0,60 [0,49; 1,72]	18 [12; 25]	<0,0001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	424	179 (42)	413	179 (43)	0,96 [0,73; 1,26]	0,97 [0,83; 1,14]	1,03 [0,88; 1,20]	-1 [-8; 6]	0,7425
Psychiatrische Erkrankungen	424	122 (29)	413	81 (20)	1,66 [1,20; 2,28]	1,47 [1,15; 1,88]	0,68 [0,53; 0,87]	9 [3; 15]	0,0020
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	424	118 (28)	413	79 (19)	1,63 [1,18; 2,26]	1,46 [1,13; 1,87]	0,69 [0,54; 0,88]	9 [3; 15]	0,0030
Gefäßerkrankungen	424	86 (20)	413	93 (23)	0,88 [0,63; 1,22]	0,90 [0,69; 1,17]	1,11 [0,86; 1,44]	-2 [-8; 4]	0,4307
Herzkrankungen	424	42 (10)	413	26 (6)	1,64 [0,98; 2,72]	1,57 [0,98; 2,52]	0,64 [0,40; 1,02]	4 [0; 8]	0,0561
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	424	37 (9)	413	40 (10)	0,89 [0,56; 1,43]	0,90 [0,59; 1,38]	1,11 [0,72; 1,70]	-1 [-5; 3]	0,6315
Augenerkrankungen	424	35 (8)	413	39 (9)	0,86 [0,54; 1,39]	0,87 [0,57; 1,35]	1,14 [0,74; 1,77]	-1 [-5; 3]	0,5451
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	424	28 (7)	413	18 (4)	1,55 [0,84; 2,85]	1,52 [0,85; 2,70]	0,66 [0,37; 1,17]	2 [-1; 6]	0,1545
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	424	27 (6)	413	26 (6)	1,01 [0,58; 1,77]	1,01 [0,60; 1,70]	0,99 [0,59; 1,66]	0 [-3; 4]	0,9657
Affektionen der Leber und Gallenblase	424	17 (4)	413	7 (2)	2,42 [0,99; 5,90]	2,37 [0,99; 5,64]	0,42 [0,22; 1,01]	2 [0; 5]	0,04499
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	424	11 (3)	413	24 (6)	0,43 [0,21; 0,89]	0,45 [0,22; 0,90]	2,24 [1,11; 4,51]	-3 [-6 0]	0,02018
^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; HLT: High Level Term; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Preferred term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RRR: Reziprokes relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 35.3.1.2A (14)									

Die UE-Auswertungen nach SOC zeigten signifikant mehr Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe versus der Kontrollgruppe (ABVD) in den SOC-Klassen ‚Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts‘, ‚Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems‘, ‚Erkrankungen des Nervensystems‘, ‚Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen‘, ‚Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes‘, ‚Untersuchungen‘, ‚psychiatrische Erkrankungen‘, ‚Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen‘ sowie ‚Affektionen der Leber und Gallenblase‘ (Tabelle 4-90). In der SOC-Klasse ‚Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths‘ wurde bei signifikant mehr Patienten der ABVD-Gruppe im Vergleich zur Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichtet.

Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die Raten unerwünschter Ereignisse wurden in den SOC-Klassen ‚allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort‘, ‚Infektionen und parasitäre Erkrankungen‘, ‚Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums‘, ‚Gefäßerkrankungen‘, ‚Herzerkrankungen‘, ‚Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen‘, ‚Augenerkrankungen‘, ‚Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse‘ sowie ‚Erkrankungen der Nieren und Harnwege‘ berichtet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE) aus der Studie ECHELON-1 nach SOC bei mindestens 2 % der Patienten einer Gruppe sowie HLT und PT von besonderem Interesse

Studie: ECHELON-1, zulassungskonforme Population	Brentuximab Vedotin plus AVD		Kontrolltherapie (ABVD)		Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)				
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RRR [95 % KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE)	424	170 (40)	413	114 (28)	1,76 [1,31; 2,35]	1,45 [1,20; 1,77]	0,69 [0,57; 0,84]	12 [6; 19]	0,00014
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	424	85 (20)	413	32 (8)	2,99 [1,94; 4,60]	2,59 [1,76; 3,80]	0,39 [0,26; 0,57]	12 [7; 17]	<0,0001
Neutropenie (HLT)	424	81 (19)	413	31 (8)	2,91 [1,88; 4,51]	2,55 [1,72; 3,76]	0,39 [0,27; 0,58]	12 [7; 16]	<0,0001
Febrile Neutropenie (PT)	424	71 (17)	413	29 (7)	2,66 [1,69; 4,20]	2,39 [1,58; 3,59]	0,42 [0,28; 0,63]	10 [5; 14]	<0,0001
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	424	60 (14)	413	41 (10)	1,50 [0,98; 2,28]	1,43 [0,98; 2,07]	0,70 [0,848; 1,02]	4 [0; 9]	0,06089
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	424	37 (9)	413	16 (4)	2,37 [1,30; 4,34]	2,25 [1,27; 3,99]	0,44 [0,25; 0,79]	5 [1; 8]	0,003975
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	424	34 (8)	413	25 (6)	1,35 [0,79; 2,31]	1,33 [0,80; 2,18]	0,75 [0,46; 1,24]	2 [-2; 6]	0,2680
Pyrexie (PT)	424	26 (6)	413	21 (5)	1,22 [0,67; 2,20]	1,21 [0,69; 2,11]	0,83 [0,47; 1,45]	1 [-2; 4]	0,5108
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	424	17 (4)	413	20 (5)	0,82 [0,42; 1,59]	0,83 [0,44; 1,56]	1,21 [0,64; 2,27]	-1 [-4; 2]	0,5579
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	424	12 (3)	413	1 (<1)	12 [1,55; 92,7]	11,69 [1,53; 89,49]	0,09 [0,01; 0,65]	3 [1; 4]	0,002482
Erkrankungen des Nervensystems	424	10 (2)	413	7 (2)	1,40 [0,53; 3,72]	1,39 [0,53; 3,62]	0,72 [0,28; 1,87]	1 [-1; 3]	0,4965
Periphere Neuropathien (HLT)	424	3 (<1)	413	1 (<1)	2,94 [0,30; 28,3]	2,92 [0,31; 28,0]	0,34 [0,04; 3,28]	0 [0; 1]	0,3293
Gefäßerkrankungen	424	9 (2)	413	6 (1)	1,47 [0,52; 4,17]	1,46 [0,52; 4,07]	0,68 [0,25; 1,91]	1 [-1; 3]	0,4655

^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test
ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; HLT: High Level Term; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PT: Preferred term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RRR: Reziprokes relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; vs: versus
Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 35.3.1.6A (14)

Die SUE-Auswertungen nach SOC zeigten signifikant mehr Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe versus der Kontrollgruppe (ABVD) in den SOC-Klassen ‚Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems‘, ‚Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts‘, sowie ‚Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen‘ (Tabelle 4-91). Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die Raten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wurden in den SOC-Klassen ‚Infektionen und parasitäre Erkrankungen, ‚allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort‘, ‚Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums‘, ‚Erkrankungen des Nervensystems‘ sowie ‚Gefäßerkrankungen‘ berichtet.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für interstitielle Lungenerkrankungen (SMQ) aus der Studie ECHELON-1

Studie: ECHELON-1, zulassungskonforme Population	Brentuximab Vedotin plus AVD		Kontrolltherapie (ABVD)		Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)				
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RRR [95 % KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Alle ILD-Ereignisse (SMQ)	424	8 (2)	413	27 (7)	0,27 [0,12; 0,61]	0,29 [0,13; 0,63]	3,47 [1,59; 7,54]	-4,65 [-7,36; -1,94]	0,000783
ILD ≥Grad 3 (NCI CTCAE)	424	4 (<1)	413	13 (3)	0,29 [0,09; 0,91]	0,30 [0,10; 0,91]	3,34 [1,10; 10,1]	-2,20 [-4,12; -0,29]	0,02389
ILD (SUE)	424	4 (<1)	413	12 (3)	0,32 [0,10; 0,99]	0,32 [0,11; 0,998]	3,08 [1,001; 9,47]	-1,96 [-3,83; -0,10]	0,03832
ILD, fatal	424	0	413	3 (<1)	n.b.	n.b.	n.b.	-0,73 [-1,55; 0,09]	0,07892
Spezifische ILD (PT):									
Lungeninfiltration (PT)	424	5 (1)	413	0					
Pneumonitis (PT)	424	3 (<1)	413	10 (2)					
ILD (PT)	424	1 (<1)	413	4 (<1)					
ARDS (PT)	424	0	413	1 (<1)					
Lungenfibrose (PT)	424	0	413	3 (<1)					
Lungentoxizität (PT)	424	0	413	10 (2)					

^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test

ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; KI: Konfidenzintervall; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; n.b.: nicht berechenbar; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RRR: Reziprokes relatives Risiko; SMQ: Standardisierter MedDRA-Query; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 35.3.1.56A (14)

Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) wurden mit Brentuximab Vedotin plus AVD signifikant seltener beobachtet als mit der Kontrolltherapie ABVD (Tabelle 4-92). Das relative Risiko für ILD betrug 0,29 [95 %-KI: 0,13; 0,63], p=0,000783. Schwere ILD (≥Grad 3) wurden bei 4 Patienten der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe versus 13 ABVD-Patienten berichtet (Relatives Risiko: 0,30 [95 %-KI: 0,10; 0,91]; p=0,02389). ILD, die als SUE klassifiziert wurden, wurden bei 4 Patienten (Brentuximab Vedotin plus AVD) versus 12 Patienten (ABVD) berichtet (Relatives Risiko: 0,32 [95 %-KI: 0,11; 0,998], p=0,03832). 3 ABVD-Patienten versus 0 Brentuximab Vedotin plus AVD-Patienten hatten eine ILD mit fatalem Ausgang.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Patienten mit Neutropenie^b und Patienten mit febriler Neutropenie aus der Studie ECHELON-1

Studie: ECHELON-1, zulassungskonforme Population	Brentuximab Vedotin plus AVD		Kontrolltherapie (ABVD)		Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)				
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RRR [95 % KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Alle Neutropenien	424	302 (71)	413	226 (55)	2,05 [1,54; 2,73]	1,30 [1,17; 1,45]	0,77 [0,69; 0,85]	17 [10; 23]	<0,0001
Neutropenie Grad 3 ^c	424	84 (20)	413	89 (22)	0,90 [0,64; 1,26]	0,92 [0,70; 1,20]	1,09 [0,83; 1,42]	-2 [-7; 4]	0,5349
Neutropenie Grad 4 ^c	424	200 (47)	413	113 (27)	2,37 [1,78; 3,16]	1,72 [1,43; 2,08]	0,58 [0,48; 0,70]	20 [13; 26]	<0,0001
Alle SUE Neutropenie	424	18 (4)	413	2 (<1)	9,11 [2,10; 39,5]	8,77 [2,05; 37,5]	0,11 [0,03; 0,49]	4 [1; 6]	0,000371
SUE Neutropenie Grad 3 ^c	424	1 (<1)	413	0				0 [0; 1]	
SUE Neutropenie Grad 4 ^c	424	16 (4)	413	2 (<1)	8,06 [1,84; 35,3]	7,79 [1,80; 33,7]	0,13 [0,03; 0,56]	3 [1; 5]	0,001046
Alle febrilen Neutropenien	424	80 (19)	413	35 (8)	2,51 [1,65; 3,84]	2,23 [1,53; 3,23]	0,45 [0,31; 0,65]	10 [6; 15]	0,000013
Febrile Neutropenie Grad 3 ^c	424	56 (13)	413	25 (6)	2,36 [1,44; 3,87]	2,18 [1,39; 3,43]	0,46 [0,29; 0,72]	7 [3; 11]	0,000469
Febrile Neutropenie Grad 4 ^c	424	24 (6)	413	10 (2)	2,42 [1,14; 5,12]	2,34 [1,13; 4,83]	0,42 [0,21; 0,88]	3 [0; 6]	0,01770
Alle SUE febrile Neutropenie	424	71 (17)	413	29 (7)	2,66 [1,69; 4,20]	2,39 [1,58; 3,59]	0,42 [0,28; 0,63]	10 [5; 14]	0,000015
SUE febrile Neutropenie Grad 3 ^c	424	48 (11)	413	21 (5)	2,38 [1,40; 4,06]	2,23 [1,36; 3,65]	0,45 [0,27; 0,74]	6 [2; 10]	0,001047
SUE febrile Neutropenie Grad 4 ^c	424	23 (5)	413	8 (2)	2,90 [1,28; 6,57]	2,80 [1,27; 6,19]	0,36 [0,16; 0,79]	3 [1; 6]	0,007597

^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test

^b Die Preferred Terms Neutropenie und verminderte Neutrophilenzahl wurden als Neutropenie gezählt.

^c Schweregrad gemäß NCI CTCAE

ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; KI: Konfidenzintervall; ILD: Interstitielle Lungenerkrankung; n.b.: nicht berechenbar; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RRR: Reziprokes relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen Tabellen 35.3.1.53A, 35.3.1.54A (14)

In der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe wurden bei 302 Patienten (71 %) über mindestens ein UE 'Neutropenie' (PT Neutropenie oder verminderte Neutrophilenzahl) berichtet (Tabelle 4-93). In der ABVD-Gruppe waren es 226 Patienten (55 %). Das relative Risiko

betrug 1,30 [95 %-KI: 1,17; 1,45], $p < 0,0001$. Viertgradige Neutropenien berichteten 200 (47 %) Patienten des Brentuximab plus AVD-Arms versus 113 (27 %) Patienten des ABVD-Arms. Das relative Risiko betrug 1,72 [95 %-KI: 1,43; 2,08], $p < 0,0001$.

In der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe wurde bei 18 Patienten (4 %) über ein SUE 'Neutropenie' (PT Neutropenie oder verminderte Neutrophilenzahl) versus 2 Patienten (< 1 %) in der ABVD-Gruppe berichtet. Das relative Risiko betrug 8,77 [95 %-KI: 2,05; 37,5], $p = 0,000371$. Viertgradige SUE 'Neutropenie' berichteten 16 (4 %) Patienten des Brentuximab plus AVD-Arms versus 2 (< 1 %) Patienten des ABVD-Arms. Das relative Risiko betrug 7,79 [95 %-KI: 1,80; 33,7], $p = 0,001046$.

In der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe wurde bei 80 Patienten (19 %) über ein UE 'febrile Neutropenie' versus 35 Patienten (8 %) in der ABVD-Gruppe berichtet. Das relative Risiko betrug 2,23 [95 %-KI: 1,53; 3,23], $p = 0,000013$. Viertgradige febrile Neutropenien berichteten 24 (6 %) Patienten des Brentuximab plus AVD-Arms versus 10 (2 %) Patienten des ABVD-Arms. Das relative Risiko betrug 2,34 [95 %-KI: 1,13; 4,83], $p = 0,01770$.

In der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe wurde bei 71 Patienten (17 %) über ein SUE 'febrile Neutropenie' versus 29 Patienten (7 %) in der ABVD-Gruppe berichtet. Das relative Risiko betrug 2,39 [95 %-KI: 1,58; 3,59], $p = 0,000015$. Viertgradige SUE 'febrile Neutropenie' berichteten 23 (5 %) Patienten des Brentuximab plus AVD-Arms versus 8 (2 %) Patienten des ABVD-Arms. Das relative Risiko betrug 2,80 [95 %-KI: 1,27; 6,19], $p = 0,007597$.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Patienten mit peripherer Neuropathie (SMQ) (gesamt und nach NCI CTCAE-Schweregrad) aus der Studie ECHELON-1

Studie: ECHELON-1, zulassungskonforme Population	Brentuximab Vedotin plus AVD		Kontrolltherapie (ABVD)		Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)				
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RRR [95 % KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Periphere Neuropathie (SMQ)	424	283 (67)	413	165 (40)	3,02 [2,28; 4,00]	1,67 [1,46; 1,91]	0,60 [0,52; 0,69]	27 [20; 34]	<0,0001
Grad 1	424	167 (39)	413	119 (29)	1,61 [1,20; 2,14]	1,37 [1,13; 1,66]	0,73 [0,60; 0,89]	11 [4; 17]	0,001270
Grad 2	424	75 (18)	413	38 (9)	2,12 [1,40; 3,22]	1,92 [1,33; 2,77]	0,52 [0,36; 0,75]	8 [4; 13]	0,000330
Grad 3	424	40 (9)	413	8 (2)	5,27 [2,44; 11,4]	4,87 [2,31; 10,3]	0,21 [0,01; 0,43]	7 [4; 11]	<0,0001
Grad 4	424	1 (<1)	413	0	n.b.	n.b.	n.b.	0 [0; 1]	0,3237
Periphere motorische Neuropathie (SSQ)	424	47 (11)	413	18 (4)	2,74 [1,56; 4,80]	2,54 [1,50; 4,30]	0,39 [0,23; 0,67]	7 [3; 11]	0,00028
Grad 1	424	20 (5)	413	14 (3)	1,41 [0,70; 2,83]	1,39 [0,71; 2,72]	0,72 [0,25; 0,75]	1 [-2; 4]	0,3311
Grad 2	424	15 (4)	413	4 (<1)	3,75 [1,23; 11,4]	3,65 [1,22; 10,91]	0,27 [0,09; 0,82]	3 [0; 5]	0,01265
Grad 3	424	12 (3)	413	0	n.b.	n.b.	n.b.	3 [1; 5]	0,000578
Periphere sensorische Neuropathie (SSQ)	424	271 (64)	413	159 (38)	2,83 [2,14; 3,75]	1,66 [1,44; 1,91]	0,60 [0,52; 0,69]	25 [19; 32]	<0,0001
Grad 1	424	167 (39)	413	116 (28)	1,66 [1,25; 2,22]	1,40 [1,16; 1,70]	0,71 [0,59; 0,87]	11 [5; 18]	0,000555
Grad 2	424	67 (16)	413	35 (8)	2,03 [1,31; 3,13]	1,87 [1,27; 2,74]	0,54 [0,36; 0,79]	7 [3; 12]	0,001204
Grad 3	424	36 (8)	413	8 (2)	4,70 [2,16; 10,2]	4,38 [2,06; 9,32]	0,22 [0,11; 0,48]	7 [3; 10]	0,00002
Grad 4	424	1 (<1)	413	0	n.b.	n.b.	n.b.	0 [0; 1]	0,3237

^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test

ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RRR: Reziprokes relatives Risiko; SMQ: Standardisierter MedDRA-Query; SSQ: Spezieller Such-Query; vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen Tabelle 35.3.1.37A (14)

Patienten des Brentuximab Vedotin plus AVD-Arms hatten statistisch signifikant häufiger ein unerwünschtes Ereignis des SMQ 'periphere Neuropathie' als Patienten des ABVD-Arms (Tabelle 4-94). Das relative Risiko betrug 1,67 [95 %-KI: 1,46; 1,91], $p < 0,0001$. Insgesamt wurde bei 283 (67 %) Patienten des Brentuximab Vedotin plus AVD-Arms mindestens ein unerwünschtes Ereignis des SMQ 'periphere

Neuropathie‘ berichtet (ABVD-Arm: 165 Patienten [40 %]). In den meisten Fällen (167 der 283 Patienten, 59 %) wurde der maximale Schweregrad der peripheren Neuropathie mit eins eingestuft, bei 75 Patienten (27 %) betrug der maximale Schweregrad 2. Dritt- und höhergradige UE ‘periphere Neuropathie‘ waren in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe selten. Lediglich bei 40 Patienten (14 %) wurde ein maximaler Schweregrad von 3 erreicht, ein maximaler Schweregrad von 4 nur bei einem Patienten. In der ABVD-Gruppe wurde der Schweregrad bei 119 von 165 Patienten (72 %) mit UE ‘periphere Neuropathie‘ mit eins, bei 38 (23 %) mit zwei und bei 8 Patienten mit drei (5 %) eingestuft.

Patienten des Brentuximab Vedotin plus AVD-Arms hatten statistisch signifikant häufiger ein unerwünschtes Ereignis des SSQ ‘periphere motorische Neuropathie‘ als Patienten des ABVD-Arms. Das relative Risiko betrug 2,54 [95 %-KI: 1,50; 4,30], $p=0,00028$. Insgesamt wurde bei 47 (11 %) Patienten des Brentuximab Vedotin plus AVD-Arms mindestens ein unerwünschtes Ereignis des SSQ ‘periphere motorische Neuropathie‘ berichtet (ABVD-Arm: 18 Patienten [4 %]). In etwas weniger als der Hälfte der Fälle (20 der 47 Patienten, 43 %) wurde der maximale Schweregrad der peripheren motorischen Neuropathie mit 1 eingestuft, bei 15 Patienten (32 %) betrug der maximale Schweregrad 2. Drittgradige UE ‘periphere motorische Neuropathie‘ wurden bei 12 Patienten (26 %) berichtet. In der ABVD-Gruppe wurde der Schweregrad bei 14 von 18 Patienten (78 %) mit UE ‘periphere motorische Neuropathie‘ mit eins und bei 4 (22 %) mit zwei eingestuft.

Patienten des Brentuximab Vedotin plus AVD-Arms hatten statistisch signifikant häufiger ein unerwünschtes Ereignis des SSQ ‘periphere sensorische Neuropathie‘ als Patienten des ABVD-Arms. Das relative Risiko betrug 1,66 [95 %-KI: 1,44; 1,91], $p<0,0001$. Insgesamt wurde bei 271 (64 %) Patienten des Brentuximab Vedotin plus AVD-Arms mindestens ein unerwünschtes Ereignis des SSQ ‘periphere sensorische Neuropathie‘ berichtet (ABVD-Arm: 159 Patienten [38 %]). In den meisten Fällen (167 der 271 Patienten, 62 %) wurde der maximale Schweregrad der peripheren sensorischen Neuropathie mit 1 eingestuft, bei 67 Patienten (25 %) betrug der maximale Schweregrad 2. Dritt- und höhergradige UE ‘periphere sensorische Neuropathie‘ waren in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe selten. Lediglich bei 36 Patienten (13 %) wurde der maximale Schweregrad 3 erreicht, der maximale Schweregrad 4 nur bei einem Patienten. In der ABVD-Gruppe wurde der Schweregrad bei 116 von 159 Patienten (73 %) mit UE ‘periphere sensorische Neuropathie‘ mit eins, bei 35 Patienten (22 %) mit zwei und bei 8 Patienten (5 %) mit drei eingestuft.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Rückbildung und Verbesserung von peripherer Neuropathie (SMQ) bei Patienten mit peripherer Neuropathie (SMQ) aus der Studie ECHELON-1

Studie: ECHELON-1, zulassungskonforme Population	Brentuximab Vedotin plus AVD		Kontrolltherapie (ABVD)	
	N	n (%)	N	n (%)
Periphere Neuropathie (SMQ)				
Bei EoT				
Rückbildung oder Verbesserung von PN-Ereignissen	283	142 (50)	165	104 (63)
Rückbildung aller PN-Ereignisse	283	81 (29)	165	78 (47)
Verbesserung von PN-Ereignissen	283	61 (22)	165	26 (16)
Keine vollständige Rückbildung oder keine Verbesserung von PN-Ereignissen	283	141 (50)	165	61 (37)
Patienten mit nach EoT weiter bestehenden PN-Ereignissen				
Grad 1	283	125 (44)	165	57 (35)
Grad 2	283	57 (20)	165	25 (15)
Grad 3	283	19 (7)	165	5 (3)
Grad 4	283	1 (<1)	165	0
Letzte Nachbeobachtung				
Datenschnitt: 20.04.2017				
Anhaltende PN bei EoT	283	202 (71)	165	87 (53)
Rückbildung oder Verbesserung von PN-Ereignissen ^b	283	66 (23)	165	27 (16)
Rückbildung aller PN-Ereignisse ^b	283	50 (18)	165	21 (13)
Verbesserung von PN-Ereignissen ^b	283	16 (6)	165	6 (4)
Keine vollständige Rückbildung oder keine Verbesserung von PN-Ereignissen ^b	283	136 (48)	165	60 (36)
Patienten mit am 20.04.2017 weiter bestehenden PN-Ereignissen				
Grad 1 ^b	283	101 (36)	165	46 (28)
Grad 2 ^b	283	42 (15)	165	17 (10)
Grad 3 ^b	283	8 (3)	165	3 (2)
Grad 4 ^b	283	1 (<1)	165	0
Unter Ausschluss von verstorbenen und End-of-Study-Patienten, Datenschnitt: 20.04.2017				
Anhaltende PN bei EoT	256	181 (71)	137	68 (50)
Rückbildung oder Verbesserung von PN-Ereignissen ^b	256	60 (23)	137	21 (15)
Rückbildung aller PN-Ereignisse ^b	256	45 (18)	137	15 (11)
Verbesserung von PN-Ereignissen ^b	256	15 (6)	137	6 (4)
Keine Rückbildung oder keine Verbesserung von PN-Ereignissen ^b	256	121 (47)	137	47 (34)
Patienten mit am 20.04.2017 weiter bestehenden PN-Ereignissen, unter Ausschluss von verstorbenen und End-of-Study-Patienten				
Grad 1	256	94 (37)	137	40 (29)
Grad 2	256	39 (15)	137	13 (9)
Grad 3	256	3 (1)	137	0
Grad 4	256	0	137	0

Studie: ECHELON-1, zulassungskonforme Population	Brentuximab Vedotin plus AVD		Kontrolltherapie (ABVD)	
	N	n (%)	N	n (%)
Periphere Neuropathie (SMQ)				
Unter Ausschluss von verstorbenen und End-of-Study-Patienten, Datenschnitt: 16.04.2018				
Anhaltende PN bei EoT	244	172 (70)	130	63 (48)
Rückbildung oder Verbesserung von PN-Ereignissen ^b	244	100 (41)	130	35 (27)
Rückbildung aller PN-Ereignisse ^b	244	86 (35)	130	31 (24)
Verbesserung von PN-Ereignissen ^b	244	14 (6)	130	4 (3)
Keine Rückbildung oder keine Verbesserung von PN-Ereignissen ^b	244	72 (30)	130	28 (22)
Patienten mit am 16.04.2018 weiter bestehenden PN-Ereignissen, unter Ausschluss von verstorbenen und End-of-Study-Patienten	244	86 (35)	130	32 (25)
Grad 1	244	54 (22)	130	22 (17)
Grad 2	244	28 (11)	130	10 (8)
Grad 3	244	4 (2)	130	0
Grad 4	244	0	130	0
^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test ^b Nur Veränderungen von Patienten mit bei EoT anhaltenden PN ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; EoT: Visite zum Behandlungsende; OR: Odds Ratio; PN: Periphere Neuropathie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RRR: Reziprokes relatives Risiko; SMQ: Standardisierter MedDRA-Query; SSQ: Spezieller Such-Query; vs.: versus Quelle: Zusatzanalysen Tabellen 35.3.1.41A, 35.3.1.43A, 35 3.1.43C, 35 3.1.43E (14)				

Bis EoT bildeten sich die peripheren Neuropathien (SMQ) in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe bei 81 von 283 (29 %) betroffenen Patienten komplett zurück. Bei weiteren 61 Patienten (22 %) wurde eine Besserung der peripheren Neuropathien bis EoT dokumentiert (Tabelle 4-95). In der ABVD-Gruppe betrug der Anteil der Patienten mit kompletter Rückbildung bis EoT 47 % (78 von 165 betroffenen Patienten). Bei weiteren 26 % (16 %) wurde eine Besserung der peripheren Neuropathien bis EoT berichtet.

Keine Rückbildung/Verbesserung von periphere Neuropathie-Ereignissen bis EoT wurde bei 141 von 283 (50 %) betroffenen Patienten der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe und bei 61 von 165 (37 %) Patienten der ABVD-Gruppe beobachtet. Die nach EoT weiter fortbestehenden peripheren Neuropathien hatten in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe (n=202) bei 125 Patienten einen maximalen Schweregrad von eins, bei 57 Patienten einen maximalen Schweregrad von zwei, bei 19 Patienten einen maximalen Schweregrad von drei und bei einem Patienten einen maximalen Schweregrad von vier. In der ABVD-Gruppe (n=87) hatten 57 Patienten nach EoT weiter fortbestehende periphere Neuropathien mit einem maximalen Schweregrad von eins, 25 Patienten hatten einen maximalen Schweregrad von zwei und 5 Patienten einen Schweregrad von drei.

Bis zum Datenschnitt am 20.04.2017 besserten sich in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe die peripheren Neuropathien (SMQ) von weiteren 66 Patienten, deren PN bei EoT fortbestanden hatten (n=202). Von diesen hatten 50 Patienten eine komplette Rückbildung ihrer PN, bei 16 Patienten wurde eine Verbesserung registriert. In der ABVD-Gruppe wiesen 27 Patienten eine Besserung oder Rückbildung der nach EoT fortbestehenden PN auf (n=87). 21 Patienten hatten eine komplette Rückbildung ihrer PN, bei 6 Patienten wurde eine Verbesserung registriert.

Keine Rückbildung/Verbesserung von peripherer Neuropathie-Ereignissen bis zur letzten Nachbeobachtung vor dem Datenschnitt am 20. April 2017 wurde bei 136 von 283 (48 %) betroffenen Patienten der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe und bei 60 von 165 (36 %) Patienten der ABVD-Gruppe beobachtet. Die nach dem Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung weiter fortbestehenden peripheren Neuropathien hatten in der Brentuximab Vedotin-Gruppe bei 101 Patienten einen maximalen Schweregrad von eins, bei 42 Patienten einen maximalen Schweregrad von zwei, bei 8 Patienten einen maximalen Schweregrad von drei und bei einem Patienten einen maximalen Schweregrad von vier. In der ABVD-Gruppe hatten 46 Patienten nach der letzten Nachbeobachtung weiter fortbestehende periphere Neuropathien mit einem maximalen Schweregrad von eins, 17 Patienten hatten einen maximalen Schweregrad von zwei und 3 Patienten einen Schweregrad von drei.

Ausschluss von verstorbenen und End-of-study-Patienten

Die Rückbildung der PN-Ereignisse wurde zusätzlich unter Ausschluss von verstorbenen und von End-of-study-Patienten analysiert. Diese Analysen erfolgten sowohl zum Zeitpunkt des Datenschnitts der primären Wirksamkeitsanalyse (20.04.2017) als nach einem weiteren Jahr (16.04.2018).

Datenschnitt: 20.04.2017

Bis zum 20.04.2017 besserten sich in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe bei Ausschluss von verstorbenen und End-of-study-Patienten (n=256) die peripheren Neuropathien (SMQ) von weiteren 60 Patienten, deren PN bei EoT fortbestanden (n=181). 45 Patienten hatten eine komplette Rückbildung ihrer PN, bei 15 Patienten wurde eine Verbesserung registriert. In der ABVD-Gruppe (n=137) wiesen 21 Patienten eine Besserung der bei EoT fortbestehenden PN auf (n=68). Von diesen Patienten hatten 15 eine komplette Rückbildung ihrer PN, bei 6 Patienten wurde eine Verbesserung registriert.

Keine Rückbildung/Verbesserung von peripherer Neuropathie-Ereignissen bis zum 20. April 2017 wurde bei 121 von 256 (47 %) betroffenen Patienten der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe und bei 47 von 137 (34 %) Patienten der ABVD-Gruppe beobachtet. Die nach dem Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung weiter fortbestehenden peripheren Neuropathien hatten in der Brentuximab Vedotin-Gruppe bei 94 Patienten einen maximalen Schweregrad von eins, bei 39 Patienten einen maximalen Schweregrad von zwei, bei 3 Patienten einen maximalen Schweregrad von drei. Kein Patient wies einen maximalen Schweregrad von vier auf. In der ABVD-Gruppe hatten 40 Patienten nach der letzten Nachbeobachtung weiter fortbestehende periphere Neuropathien mit einem maximalen Schweregrad von eins, 13

Patienten hatten einen maximalen Schweregrad von zwei und kein Patient einen maximalen Schweregrad von drei oder vier.

Datenschnitt: 16.04.2018

Bis zum 16.04.2018 besserten sich in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe (n=244) die peripheren Neuropathien (SMQ) von 100 Patienten, deren PN bei EoT fortbestanden (n=172). 86 Patienten hatten eine komplette Rückbildung ihrer PN, bei 14 Patienten wurde eine Verbesserung registriert. In der ABVD-Gruppe (n=130) wiesen 35 Patienten eine Rückbildung oder Besserung der bei EoT fortbestehenden PN auf (n=63). 31 Patienten hatten eine komplette Rückbildung ihrer PN, bei 4 Patienten wurde eine Verbesserung registriert.

Keine Rückbildung/Verbesserung von peripherer Neuropathie-Ereignissen bis zum 16. April 2018 wurde bei 72 von 244 (30 %) betroffenen Patienten der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe und bei 28 von 130 (22 %) Patienten der ABVD-Gruppe beobachtet. Die nach dem 16. April 2018 weiter fortbestehenden peripheren Neuropathien hatten in der Brentuximab Vedotin-Gruppe (n=86 [35 %]) bei 54 Patienten einen maximalen Schweregrad von eins, bei 28 Patienten einen maximalen Schweregrad von zwei und bei 4 Patienten einen maximalen Schweregrad von drei. In der ABVD-Gruppe (n=32 [25 %]) hatten nach dem 16. April 2018 insgesamt 22 Patienten weiter fortbestehende periphere Neuropathien mit einem maximalen Schweregrad von eins und 10 Patienten mit einem maximalen Schweregrad von zwei.

Gesamteinschätzung

Die nach EoT durchgeführten Analysen des PN-Verlaufs zeigen in beiden Behandlungsgruppen der Studie ECHELON-1 eine deutliche und kontinuierliche Rückbildungstendenz. Auf Basis der tatsächlich beobachteten Ereignisse (d.h. unter Ausschluss von verstorbenen und End-of-study-Patienten) wurden in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe weiter fortbestehende periphere Neuropathien am 20. April 2017 bei 53 % der Patienten und am 16. April 2018 bei 35 % der Patienten registriert. Keine Rückbildung oder Verbesserung hatten am 16. April 2018 lediglich 30 % der Brentuximab Vedotin plus AVD-Patienten mit PN (n=72). In der ABVD-Gruppe wurden am 20. April 2017 bei 39 % der Patienten weiter fortbestehende periphere Neuropathien und am 16. April 2018 bei 25 % der Patienten registriert. Keine Rückbildung oder Verbesserung hatten am 16. April 2018 lediglich 22 % der ABVD-Patienten mit PN (n=28). Die Rückbildungen und Verbesserungen hielten über die beiden Nachbeobachtungszeitpunkte kontinuierlich an. Die Schweregrade der fortbestehenden PN waren in der Regel niedrig. In der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe hatten mehr als 62 % der nach der letzten Analyse fortbestehenden PN einen Schweregrad von eins, einen Schweregrad von eins oder zwei wurde bei 95 % der fortbestehenden PN berichtet.

Unerwünschte Ereignisse bei älteren Patienten $\geq 60/ \geq 65$ JahreTabelle 4-96: Ergebnisse für Patienten ≥ 60 Jahre mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis (UE) aus der Studie ECHELON-1

Studie: ECHELON-1, zulassungskonforme Population	Brentuximab Vedotin plus AVD		Kontrolltherapie (ABVD)		Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)				
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RRR [95 % KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis (UE)	51	51 (100)	64	63 (98)	n.b.	1,02 [0,99; 1,05]	0,98 [0,95; 1,02]	1,56 [-1,48; 4,60]	0,3720
Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis NCI CTCAE \geq Grad 3	51	46 (90)	64	54 (84)	1,70 [0,54; 5,34]	1,07 [0,93; 1,23]	0,94 [0,81; 1,07]	5,82 [-6,25; 17,9]	0,3592
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE)	51	31 (61)	64	30 (47)	1,76 [0,83; 3,71]	1,30 [0,92; 1,83]	0,77 [0,55; 1,09]	13,9 [-4,23; 32,1]	0,1394
Patienten mit Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses	51	10 (20)	64	18 (28)	0,62 [0,26; 1,50]	0,70 [0,35; 1,38]	1,43 [0,73; 2,83]	-8,52 [-24,0; 6,98]	0,2940
Tod während der Behandlung	51	2 (4)	64	3 (5)	0,83 [0,13; 5,16]	0,84 [0,15; 4,82]	1,20 [0,21; 6,88]	-0,77 [-8,20; 6,66]	0,8421

^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test
 ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; KI: Konfidenzintervall; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RRR: Reziprokes relatives Risiko; vs.: versus
 Quelle: Zusatzanalysen ADTable 15.3.1.1M (14)

Brentuximab Vedotin plus AVD hatte bei Patienten ≥ 60 Jahre ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie bei jüngeren Patienten (Tabelle 4-96). In beiden Behandlungsgruppen berichteten mit einer Ausnahme (ABVD-Gruppe) alle Patienten über mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis (NCI CTCAE \geq Grad 3) hatten 90 % der Brentuximab Vedotin plus AVD-Patienten im Vergleich zu 84 % der ABVD-Patienten (Relatives Risiko: 1,07 [95 %-KI: 0,93; 1,23], p=0,3592). Mindestens ein

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) hatten 61 % der Brentuximab Vedotin plus AVD-Patienten im Vergleich zu 47 % der ABVD-Patienten (Relatives Risiko: 1,30 [95 %-KI: 0,92; 1,83], p=0,1394). Unerwünschte Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung mit mindestens einer Komponente der randomisierten Studienbehandlung führten, waren mit Brentuximab Vedotin (bei 20 % der Patienten) tendenziell seltener als mit ABVD (bei 28 % der Patienten). Das relative Risiko betrug 0,70 [95 %-KI: 0,35; 1,38], p=0,2940. Todesfälle waren während der Behandlung selten. Im Brentuximab Vedotin-Arm verstarben während der Behandlung 2 Patienten (4 %), im ABVD-Arm waren es 3 Patienten (5 %).

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Patienten ≥ 65 Jahre mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis (UE) aus der Studie ECHELON-1

Studie: ECHELON-1, zulassungskonforme Population	Brentuximab Vedotin plus AVD		Kontrolltherapie (ABVD)		Brentuximab Vedotin plus AVD vs. Kontrolltherapie (ABVD)				
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	RRR [95 % KI]	RD, % [95 %-KI]	p-Wert ^a
Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis (UE)	36	36 (100)	41	41 (100)	n.b.	1 [1; 1]	1 [1; 1]	0 [0,0; 0,0]	n.b.
Patienten mit ≥ 1 unerwünschtem Ereignis NCI CTCAE \geq Grad 3	36	33 (92)	41	37 (90)	1,19 [0,25; 5,71]	1,02 [0,88; 1,17]	0,98 [0,86; 1,13]	1,42 [-11,4; 14,2]	0,8296
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE)	36	20 (56)	41	22 (54)	1,08 [0,44; 2,65]	1,04 [0,69; 1,56]	0,97 [0,64; 1,45]	1,90 [-20,4; 24,2]	0,8684
Patienten mit Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses	36	8 (22)	41	16 (39)	0,45 [0,16; 1,22]	0,57 [0,28; 1,17]	1,76 [0,85; 3,61]	-16,8 [-37,0; 3,38]	0,1146
Tod unter Behandlung	36	1 (3)	41	2 (5)	0,56 [0,05; 6,41]	0,57 [0,05; 6,02]	1,76 [0,17; 18,6]	-2,10 [-10,6; 6,40]	0,6368

^a Mantel-Haenszel Chi-Quadrat-Test
 ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; KI: Konfidenzintervall; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; RRR: Reziprokes relatives Risiko; vs.: versus
 Quelle: Zusatzanalysen ADTable 15.3.1.1M (14)

Brentuximab Vedotin plus AVD hatte bei Patienten ≥ 65 Jahre ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie bei jüngeren Patienten (Tabelle 4-97). In beiden Behandlungsgruppen berichteten alle Patienten über mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Mindestens ein schweres unerwünschtes Ereignis (NCI CTCAE \geq Grad 3) hatten 92 % der Brentuximab Vedotin plus AVD-Patienten im Vergleich zu 90 % der ABVD-Patienten (Relatives Risiko: 1,02 [95 %-KI: 0,88; 1,17], $p=0,8296$). Mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) hatten 56 % der Brentuximab Vedotin plus AVD-Patienten im Vergleich zu 54 % der ABVD-Patienten (Relatives Risiko: 1,04 [95 %-KI: 0,69; 1,56] $p=0,8684$). Unerwünschte Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung mit mindestens einer Komponente der randomisierten Studienbehandlung führten, waren mit Brentuximab Vedotin plus AVD (bei 22 % der Patienten) tendenziell seltener als mit ABVD (bei 39 % der Patienten). Das relative Risiko betrug 0,57 [95 %-KI: 0,28; 1,17], $p=0,1146$. Todesfälle waren während der Behandlung selten. Im Brentuximab Vedotin plus AVD-Arm verstarb während der Behandlung ein Patient (3 %), im ABVD-Arm waren es 2 Patienten (5 %).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da in diese Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen werden konnte, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ECHELON-1 wurde entsprechend der internationalen Empfehlungen zur Therapie des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms durchgeführt (40, 41). Die Selektion der Studienpopulation (bislang unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom) erfolgte gemäß den internationalen Standards, wie sie auch in Deutschland angewandt werden. Der Ablauf der Behandlung inklusive der Orientierung an Ergebnissen von Zwischenuntersuchungen (z. B. PET-Untersuchung nach Zyklus 2) erfolgte ebenfalls gemäß den internationalen Standards. Die Vergleichstherapie ABVD spielt in Deutschland, insbesondere bei älteren Patienten, eine wichtige Rolle in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms im Stadium IV. Auf der Basis der Strategie der Erstlinientherapie-Eskalation unter Inkaufnahme einer höheren Toxizität empfiehlt die S3-Leitlinie der AWMF BEACOPP^{eskaliert}, allerdings nicht für Patienten ab 60 Jahre (19). Brentuximab Vedotin plus AVD bietet bei Hodgkin-Lymphom im Stadium IV für Patienten bis 60 Jahre und für Patienten über 60 Jahre gleichermaßen eine Verbesserung der Effektivität im Vergleich zu ABVD, ohne dass eine höhere Toxizität eine Anwendung bei älteren Patienten ausschließt.

Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurde entsprechend der internationalen, auch in Deutschland geltenden Standards erhoben. Die Ergebnisse der Studie ECHELON-1 für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse sind deshalb auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Im vorliegenden Dossier besteht keine Verpflichtung Subgruppenanalysen darzustellen, da es sich bei Brentuximab Vedotin um ein Orphan Drug handelt. Wegen der Bedeutung des Alters für die Therapiewahl bei bislang unbehandelten Patienten mit Hodgkin-Lymphom im Stadium IV werden jedoch für die Endpunkte Gesamtüberleben, Therapieversagen und unerwünschte Ereignisse (UE) Ergebnisse für die Subgruppen älterer Patienten (≥ 60 Jahre; ≥ 65 Jahre) präsentiert. Diese Ergebnisse wurden in die Ergebnisdarstellung der jeweiligen Endpunkte im Abschnitt 4.3.1.3.1 integriert.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin plus AVD im Anwendungsgebiet E wird anhand der ECHELON-1-Zulassungsstudie bestimmt. Die ECHELON-1-Zulassungsstudie ist eine randomisierte, offene, multizentrische direkt-

vergleichende Phase-III-Studie, die die Behandlung von Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu einer Behandlung mit ABVD untersucht.

In die Studie ECHELON-1 wurden bislang unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem klassischem Hodgkin-Lymphom (Ann Arbor-Stadien III und IV) eingeschlossen. Dieses Einschlusskriterium war umfangreicher als die finale Zulassung, welche ausschließlich erwachsene Patienten mit CD30+ Hodgkin-Lymphom im Ann Arbor-Stadium IV umfasst (5). Die Studie bezog also auch Patienten im Stadium III und damit Patienten mit einem von der Zulassung abweichenden Schweregrad ein. Studienergebnisse von Studien mit Patientinnen und Patienten mit einem außerhalb der Zulassung liegenden Schweregrad der Erkrankung sind jedoch gemäß IQWiG-Methodik und Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in der Regel nicht für die Nutzenbewertung anwendbar (6, 7). Daher wurden für diese Bewertung des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin plus AVD im Indikationsgebiet E post-hoc die Patienten mit Hodgkin-Lymphom im Stadium IV (zulassungskonforme Population) analysiert und die Ergebnisse der ECHELON-1-Studie ausschließlich in dieser zulassungskonformen Population dargestellt. In die zulassungskonforme Population entfallen 846 der 1.334 Patienten (63,4 %) der ITT-Population der ECHELON-1-Studie (Sicherheitspopulation: 837 von 1.321 Patienten [63,4 %]).

Die Ergebnisse der ECHELON-1-Studie lassen sich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Sowohl in deutschen als auch in internationalen Leitlinien hat die Kombinationschemotherapie ABVD einen hohen Stellenwert (18, 19, 40, 41). Das gilt insbesondere für ältere Patienten (>60 Jahre), für die eine Behandlung mit BEACOPP_{eskaliert}, die von der S3-Leitlinie präferierte Therapieoption für jüngere Patienten, wegen der problematischen Verträglichkeit allgemein nicht empfohlen wird (19). Bei jüngeren Patienten (<60 Jahre) wird in Deutschland primär BEACOPP_{eskaliert} empfohlen, international spielt aber auch ABVD in dieser Population eine wichtige Rolle (19, 41).

Die Studie ECHELON-1 folgt der auch von der S3-Leitlinie der AWMF für Deutschland empfohlenen möglichst effektiven Erstlinien-Therapiestrategie auch unter Inkaufnahme einer höheren Nebenwirkungs-Inzidenz (19). Diese Therapiestrategie wird im deutschen Versorgungskontext in erster Linie mit dem Chemotherapie-Schema BEACOPP_{eskaliert} umgesetzt. Da bisher nur Daten für eine entsprechende Effektivität von BEACOPP_{eskaliert} vorlagen, empfiehlt die S3-Leitlinie primär BEACOPP_{eskaliert} (19). Mit der Kombination Brentuximab Vedotin plus AVD wurde jetzt eine alternative Eskalationsstrategie der Erstlinientherapie des Stadium IV Hodgkin-Lymphoms untersucht. Ähnlich wie BEACOPP_{eskaliert} zeigte auch Brentuximab Vedotin plus AVD eine höhere Wirksamkeit im Vergleich zu ABVD unter Inkaufnahme einer höheren Rate reversibler Toxizitäten unter der Therapie. Die Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD erwies sich dabei auch bei Patienten ≥ 60 Jahre mit Hodgkin-Lymphom im Stadium IV als wirksam, ohne dass in dieser Population inakzeptable Toxizitäten oder eine erhöhte Therapie-assoziierte Mortalität beobachtet wurden.

Die Selektion der Studienpopulation (bisherig unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom) und der Ablauf der Behandlung inklusive der Orientierung an Zwischenuntersuchungen (z. B. PET-Untersuchung nach Zyklus 2) erfolgte gemäß den internationalen Standards, wie sie auch in Deutschland angewandt werden.

Trotz der Präferenz der deutschen S3-Leitlinie für BEACOPP^{eskaliert} bei Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom spielt die Behandlung mit ABVD auch in Deutschland weiterhin eine große Rolle. Dem tragen auch die ebenfalls für Deutschland gültigen Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) Rechnung, die für Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom sowohl ABVD als auch BEACOPP^{eskaliert} empfehlen (40).

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Die Ergebnisse der nachfolgend dargestellten Endpunkte beziehen sich auf den Datenschnitt vom 20. April 2017 der ECHELON-1-Studie.

Die Tabelle 4-98 fasst die im Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Ergebnisse der ECHELON-1-Studie zu patientenrelevanten Endpunkten von Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zur Kontrolltherapie ABVD zusammen.

Tabelle 4-98: Übersicht über die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der randomisierten, kontrollierten ECHELON-1-Studie (zulassungskonforme Population)

Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus AVD	Kontrolle (ABVD)	Brentuximab Vedotin plus AVD vs. ABVD Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Intention to treat (ITT)	N=425^a	N=421^a	
Mortalität			
Gesamtüberleben (OS), n (%) Zwei-Jahresüberleben, KM % [95 %-KI]	14 (3) 97,4 [95,3; 98,5]	26 (6) 93,4 [90,3; 95,6]	HR: 0,507 [0,265; 0,971] p=0,037
Gesamtüberleben (OS) ≥60 Jahre, N n (%) Zwei-Jahresüberleben, KM % [95 %-KI]	51 8 (16) 88,1 [75,4; 94,5]	67 13 (19) 76,9 [63,3; 86,0]	HR: 0,616 [0,245; 1,546] p=0,297
Morbidität			
Therapieversagen, n (%) Zwei-Jahres-Ereignisfreiheit, KM % [95 %-KI]	77 (18) 82,0 [77,8; 85,5]	102 (24) 75,3 [70,6; 79,3]	HR: 0,711 [0,529; 0,956] p=0,023
Therapieversagen ≥60 Jahre, N n (%) Zwei-Jahres-Ereignisfreiheit, KM % [95 %-KI]	51 16 (31) 71,3 [56,3; 81,9]	67 22 (33) 66,1 [51,8; 77,1]	HR: 0,804 [0,422; 1,532] p=0,506
Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß IRF, n (%) Zwei-Jahres-PFS, KM % [95 %-KI]	72 (17) 83,2 [79,1; 86,5]	86 (20) 78,9 [74,4; 82,7]	HR: 0,796 [0,582; 1,088] p=0,150
Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß Prüfarztbeurteilung, n (%) Zwei-Jahres-PFS, KM % [95 %-KI]	71 (17) 83,2 [79,1; 86,5]	94 (22) 76,6 [72,0; 80,6]	HR: 0,711 [0,522; 0,968] p=0,029
Vollständige Remission (CR), n (%) Ende der randomisierten Behandlung Ender der Erstlinienbehandlung	298 (70) 298 (70)	289 (69) 290 (69)	RR: 1,02 [0,93; 1,12], p=0,655 RR: 1,02 [0,93; 1,11], p=0,709
Ereignisfreies Überleben (EFS), n (%) Zwei-Jahres-EFS, KM % [95 %-KI]	100 (24) 77,0 [72,5; 80,7]	110 (26) 73,8 [69,2; 77,9]	HR: 0,898 [0,685; 1,177] p=0,434
Krankheitsfreies Überleben (DFS), N n (%) Zwei-Jahres-DFS, KM % [95 %-KI]	335 38 (11) 88,1 [83,6; 91,4]	327 58 (18) 79,3 [73,7; 83,8]	HR: 0,624 [0,415; 0,940] p=0,023
Objektive Ansprechrates (ORR), n (%)	362 (85)	348 (83)	RR: 1,03 [0,97; 1,09], p=0,350
Dauer des Ansprechens (DOR), N n (%) Zwei-Jahres-DOR, KM % [95 %-KI]	405 58 (14) 85,0 [80,8; 88,4]	390 67 (17) 79,4 [74,3; 83,6]	HR: 0,815 [0,574; 1,159] p=0,253

Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus AVD	Kontrolle (ABVD)	Brentuximab Vedotin plus AVD vs. ABVD Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Dauer der vollständigen Remission (DOCR), N n (%) Zwei-Jahres-DOCR, KM % [95 %-KI]	335 37 (11) 88,4 [83,9; 91,6]	327 51 (16) 81,1 [75,5; 85,5]	HR: 0,688 [0,450; 1,050] p=0,081
Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT) inklusive Bestrahlung, n (%) Zwei-Jahres-TTNT, KM % [95 %-KI]	85 (20) 79,7 [75,4; 83,3]	100 (24) 74,8 [70,1; 78,8]	HR: 0,801 [0,600; 1,070] p=0,132
Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT), exklusive Bestrahlung, n (%) Zwei-Jahres-TTNT, KM % [95 %-KI]	56 (13) 86,9 [83,1; 89,9]	77 (18) 80,6 [76,3; 84,2]	HR: 0,680 [0,482; 0,959] p=0,027
Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie (TTSNT), n (%) Zwei-Jahres-TTSNT, KM % [95 %-KI]	34 (8) 91,9 [88,6; 94,2]	52 (12) 86,6 [82,7; 89,7]	HR: 0,613 [0,398; 0,944] p=0,025
Symptome: EORTC QLQ-C30, Veränderung zum Ausgangswert Appetitverlust** EoT [95 %-KI] 12 Monate nach EoT [95 %-KI] Obstipation** EoT [95 %-KI] 12 Monate nach EoT [95 %-KI] Diarrhö** EoT [95 %-KI] 12 Monate nach EoT [95 %-KI] Dyspnoe** EoT [95 %-KI] 12 Monate nach EoT [95 %-KI] Fatigue** EoT [95 %-KI] 12 Monate nach EoT [95 %-KI]	-14,98 [-18,03; -11,92] -20,57 [-24,03; -17,12] -4,30 [-7,19; -1,41] -6,37 [-9,26; -3,47] -2,85 [-5,09; -0,60] -2,67 [-5,02; -0,32] -5,83 [-8,96; -2,70] -10,46 [-13,75; -7,17] -8,12 [-11,28; -4,96] -20,82 [-24,18; -17,46]	-15,24 [-18,65; -11,83] -17,79 [-21,53; -14,04] -4,80 [-7,48; -2,13] -5,93 [-8,86; -2,99] 0,00 [-2,15; 2,15] 0,12 [-2,07; 2,32] -4,54 [-7,72; -1,36] -9,63 [-13,24; -6,02] -14,42 [-17,26; -11,58] -19,41 [-22,38; -16,00]	LSMD: 1,614 [-1,147; 4,375] p=0,252 LSMD: -1,747 [-4,215; 0,722] p=0,165 LSMD: 0,030 [-2,691; 2,751] p=0,983 LSMD: -1,786 [-4,207; 0,635] p=0,148 LSMD: -1,878 [-4,026; 0,271] p=0,087 LSMD: -2,282 [-4,447; -0,117] p=0,039 LSMD: -2,066 [-5,157; 1,025] p=0,190 LSMD: -1,344 [-4,202; 1,515] p=0,356 LSMD: 6,534 [3,404; 9,665] p<0,001 LSMD: -0,815 [-3,906; 2,276] p=0,605

Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus AVD	Kontrolle (ABVD)	Brentuximab Vedotin plus AVD vs. ABVD Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Finanzielle Schwierigkeiten**			
EoT [95 %-KI]	0,09 [-3,11; 3,29]	-3,63 [-6,49; -0,77]	LSMD: 5,117 [1,522; 8,713] p=0,005
12 Monate nach EoT [95 %-KI]	-9,14 [-13,08; -5,21]	-6,32 [-9,91; -2,73]	LSMD: 0,583 [-3,262; 4,428] p=0,766
Schlaflosigkeit**			
EoT [95 %-KI]	-12,93 [-16,69; -9,18]	-18,19 [-21,92; -14,46]	LSMD: 4,530 [0,930; 8,131] p=0,014
12 Monate nach EoT [95 %-KI]	-20,34 [-24,10; -16,59]	-17,84 [-22,34; -13,34]	LSMD: -3,664 [-7,403; 0,076] p=0,055
Übelkeit und Erbrechen**			
EoT [95 %-KI]	-1,64 [-3,46; 0,19]	-4,11 [-5,91; -2,31]	LSMD: 1,781 [0,170; 3,391] p=0,030
12 Monate nach EoT [95 %-KI]	-4,89 [-6,63; -3,14]	-4,52 [-6,56; -2,48]	LSMD: -0,099 [-1,579; 1,382] p=0,896
Schmerz**			
EoT [95 %-KI]	-8,56 [-11,61; -5,51]	-12,28 [-15,24; -9,33]	LSMD: 5,327 [2,392; 8,263] p<0,001
12 Monate nach EoT [95 %-KI]	-13,68 [-17,08; -10,27]	-13,88 [-17,42; -10,33]	LSMD: 0,612 [-2,563; 3,787] p=0,705
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)			
Ausgangswert, MW (SD)	64,87 (23,898)	65,40 (24,148)	MWD: -0,53 [-3,81; 2,76], p=0,753
EoT, MW (SD)	73,96 (20,762)	76,70 (18,963)	MWD: -2,74 [-5,63; 0,14] p=0,062
12 Monate nach EoT, MW (SD)	82,11 (18,608)	82,55 (17,269)	MWD: -0,44 [-3,48; 2,60], p=0,776
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
EORTC QLQ-C30, Veränderung zum Ausgangswert			
Allgemeiner Gesundheitsstatus/QoL*			
EoT [95 %-KI]	5,92 [3,44; 8,41]	10,40 [7,94; 12,86]	LSMD: -4,674 [-7,211; -2,137] p<0,001
12 Monate nach EoT [95 %-KI]	17,01 [14,43; 19,60]	15,25 [12,48; 18,02]	LSMD: 1,537 [-1,025; 4,099] p=0,239
Kognitive Funktion*			
EoT [95 %-KI]	-1,51 [-3,68; 0,66]	-1,02 [-3,16; 1,12]	LSMD: -0,991 [-3,505; 1,524] p=0,440
12 Monate nach EoT [95 %-KI]	2,31 [0,00; 4,63]	-0,25 [-2,90; 2,40]	LSMD: 2,524 [-0,234; 5,282] p=0,073
Emotionale Funktion*			
EoT [95 %-KI]	7,32 [5,05; 9,59]	7,61 [5,59; 9,64]	LSMD: -1,616 [-4,112; 0,881] p=0,204
12 Monate nach EoT [95 %-KI]	12,72 [10,05; 15,39]	8,64 [6,09; 11,20]	LSMD: 3,189 [0,290; 6,088] p=0,031

Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus AVD	Kontrolle (ABVD)	Brentuximab Vedotin plus AVD vs. ABVD Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Körperliche Funktion*			
EoT [95 %-KI]	-1,72 [-4,05; 0,60]	5,44 [3,31; 7,56]	LSMD: -6,641 [-9,075; -4,208] p<0,001
12 Monate nach EoT [95 %-KI]	8,01 [5,61; 10,40]	8,34 [5,97; 10,70]	LSMD: -0,028 [-2,284; 2,229] p=0,981
Rollenfunktion*			
EoT [95 %-KI]	1,96 [-1,60; 5,52]	10,34 [7,00; 13,68]	LSMD: -9,141 [-12,727; -5,556] p<0,001
12 Monate nach EoT [95 %-KI]	16,21 [12,38; 20,03]	15,92 [12,11; 19,74]	LSMD: -1,295 [-4,461; 1,872] p=0,422
Soziale Funktion*			
EoT [95 %-KI]	-0,37 [-3,49; 2,75]	6,89 [3,86; 9,92]	LSMD: -8,140 [-11,572; -4,707] p<0,001
12 Monate nach EoT [95 %-KI]	11,11 [7,73; 14,49]	13,07 [9,68; 16,46]	LSMD: -2,246 [-5,466; 0,955] p=0,169
Sicherheit	N=424	N=413	
Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis, n (%)	416 (98)	403 (98)	RR: 1,01 [0,99; 1,03], p=0,5943
Patienten mit ≥ 1 schweren unerwünschten Ereignis (\geq Grad 3), n (%)	352 (83)	278 (67)	RR: 1,23 [1,14; 1,34], p<0,0001
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, n (%)	170 (40)	114 (28)	RR: 1,45 [1,20; 1,77], p=0,00014
Patienten mit Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses, n (%)	44 (10)	66 (16)	RR: 0,65 [0,45; 0,93], p=0,01651
Tod unter Behandlung, (%)	5 (1)	8 (2)	RR: 0,61 [0,20; 1,85], p=0,3757
Patienten ≥ 60 Jahre	N=51	N=64	
Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis, n (%)	51 (100)	63 (98)	RR: 1,02 [0,99; 1,05], p=0,3720
Patienten mit ≥ 1 schweren unerwünschten Ereignis (\geq Grad 3), n (%)	46 (90)	54 (84)	RR: 1,07 [0,93; 1,23], p=0,3592
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, n (%)	31 (61)	30 (47)	RR: 1,30 [0,92; 1,83], p=0,1394
Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte, n (%)	10 (20)	18 (28)	RR: 0,70 [0,35; 1,38], p=0,2940
Tod unter Behandlung, n (%)	2 (4)	3 (5)	RR: 0,84 [0,15; 4,82], p=0,8421
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	N=424	N=413	
Interstitielle Lungenerkrankung (SMQ)	8 (2)	27 (7)	RR: 0,29 [0,13; 0,63], p=0,000783
Neutropenie (PT)	302 (71)	226 (55)	RR: 1,30 [1,17; 1,45], p<0,0001
Febrile Neutropenie (PT)	80 (19)	35 (8)	RR: 2,23 [1,53; 3,23], p=0,000013

Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus AVD	Kontrolle (ABVD)	Brentuximab Vedotin plus AVD vs. ABVD Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Periphere Neuropathie (SMQ)	283 (67)	165 (40)	RR: 1,67 [1,46; 1,91], p<0,0001
<p>^a Bei Abweichungen von der Gesamtpatientenzahl „N“ wird die Zahl der auswertbaren Patienten „N“ in der jeweiligen Zeile separat angegeben.</p> <p>* Gesundheitsstatus/Funktionsskalen: Höhere Werte bedeuten einen besseren Status/bessere Funktion</p> <p>** Symptomskalen: Niedrigere Werte bedeuten eine geringere Symptomausprägung</p> <p>AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EoT: Visite zum Behandlungsende; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lebensqualitätsfragebogen C30; EQ-5D VAS: European Quality of Life – 5 Dimensionen Visuelle Analog-Skala; HR: Hazard Ratio; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; LSMD: Mittlere Differenz der kleinsten Quadrate; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SMQ: Standardisierter MedDRA Query; vs.: versus</p>			

Endpunktkategorie Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

In der Studie ECHELON-1 verstarben bis zum Datenschnitt am 20. April 2017 im Brentuximab Vedotin+AVD-Arm statistisch signifikant weniger Patienten als im ABVD-Arm (14 [3 %] vs. 26 [6 %]; Hazard Ratio: 0,507 [95 %-KI: 0,265; 0,971]; p=0,037) (Tabelle 4-98). A+AVD halbierte die Mortalität im Vergleich zu ABVD beinahe (-49 %). Das bessere Gesamtüberleben mit Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD beruhte auf einer statistisch signifikant niedrigeren Rate an mit dem HL assoziierten Todesfällen (Relatives Risiko: 0,28 [95 %-KI: 0,09; 0,84], p=0,01477) (Tabelle 4-18).

Die Effektstärke von Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD auf das Gesamtüberleben älterer Patienten (≥60 Jahre) mit Stadium IV Hodgkin-Lymphom war mit der Effektstärke in der Gesamtpopulation vergleichbar (Tabelle 4-20). Das Hazard Ratio für Patienten ≥60 Jahre betrug 0,616 [95 %-KI: 0,245; 1,546], p=0,297.

Endpunktkategorie Morbidität

Therapieversagen

Brentuximab Vedotin plus AVD reduzierte das relative Risiko für ein Therapieversagen gemäß IRF im Vergleich zu ABVD um 29 % (Hazard Ratio: 0,711 [95 %-KI: 0,529; 0,956], p=0,023) (Tabelle 4-98). Die 2-Jahres-Ereignisfreiheit betrug mit A+AVD 82,0 %, mit ABVD waren es 75,3 %. Der Median wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht. Die Effektstärke von Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD auf das Risiko für ein Therapieversagen älterer Patienten (≥60 Jahre) war mit dem Effekt in der Gesamtpopulation vergleichbar (Hazard Ratio: 0,804 [95 %-KI: 0,422; 1,532], p=0,506) (Tabelle 4-25).

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS gemäß IRF unterschied sich mit Brentuximab Vedotin plus AVD und ABVD nicht statistisch signifikant (Hazard Ratio: 0,796 [95 %-KI: 0,582; 1,088], p=0,150) (Tabelle 4-98). Brentuximab Vedotin plus AVD führte jedoch zu einer statistisch signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) gemäß Prüfarztbeurteilung (Hazard Ratio: 0,711 [95 %-KI: 0,522; 0,968], p=0,029) (Tabelle 4-30). Da das PFS gemäß Prüfarztbeurteilung auch Progressionen nach einem mPFS-Ereignis (Therapieversagen) erfasste, kann diese Analyseform als valider angesehen werden als die PFS-Analyse per IRF. Das 2-Jahres-PFS gemäß Prüfarztbeurteilung betrug mit A+AVD 83,2 %, mit ABVD waren es 76,6 %.

Vollständige Remission (CR)

Für den Endpunkt vollständige Remission ergaben sich zu beiden analysierten Zeitpunkten (Ende der randomisierten Behandlung, relatives Risiko: 1,02 [95 %-KI: 0,93; 1,12], p=0,655; Ende der Erstlinienbehandlung, relatives Risiko: 1,02 [95 %-KI: 0,93; 1,11], p=0,709) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-34).

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Das EFS unterschied sich mit Brentuximab Vedotin plus AVD und ABVD nicht statistisch signifikant (Hazard Ratio: 0,898 [95 %-KI: 0,685; 1,177], p=0,434) (Tabelle 4-37).

Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Mit Brentuximab Vedotin plus AVD (A+AVD) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) im Vergleich zur Kontrolltherapie (ABVD). Das Hazard Ratio betrug 0,624 [95 %-KI: 0,415; 0,940], p=0,023 (Tabelle 4-41). Das entspricht einer 38 %-igen Senkung des relativen Risikos für ein DFS-Ereignis.

Objektive Ansprechrates

Statistisch signifikante Unterschiede bei der objektiven Ansprechrates (ORR) wurden nicht beobachtet. Das relative Risiko zugunsten von Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD betrug 1,03 [95 %-KI: 0,97; 1,09]; p=0,350 (Tabelle 4-47).

Dauer des Ansprechens (DOR)/ Dauer der vollständigen Remission (DOCR)

Die Dauer des Ansprechens war in der Studie ECHELON-1 mit Brentuximab Vedotin plus AVD und ABVD nicht statistisch signifikant unterschiedlich (Hazard Ratio: 0,815 [95 %-KI: 0,574; 1,159], p=0,253 (Tabelle 4-52). Vergleichbares galt für die Dauer der vollständigen Remission (DOCR) (Hazard Ratio: 0,688 [95 %-KI: 0,450; 1,050], p=0,081) (Tabelle 4-55).

Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT)/ Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie (TTSNT)

Für den Endpunkt ‚Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (inkl. Bestrahlung)‘ lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Brentuximab Vedotin plus AVD und dem ABVD-Arm vor (Hazard Ratio: 0,801 [95 %-KI: 0,600; 1,070], p=0,132) (Tabelle 4-59). Für den Endpunkt ‚Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie exklusive Bestrahlung‘ zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für den Brentuximab Vedotin plus AVD-Arm

im Vergleich zum ABVD-Arm. Das Hazard Ratio betrug 0,680 [95 %-KI: 0,482; 0,959], $p=0,027$.

Für den Endpunkt ‚Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie‘ zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für den Brentuximab Vedotin plus AVD-Arm im Vergleich zum ABVD-Arm. Das Hazard Ratio betrug 0,613 [95 %-KI: 0,398; 0,944], $p=0,025$.

Symptome (EORTC-QLQ-C30)

Eine signifikant stärkere Symptomausprägung wurde mit Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD zum Zeitpunkt EoT (Therapieende) für die Symptomskalen Fatigue (Differenz der Mittelwerte der kleinsten Quadrate [LSMD]: 6,534 [95 %-KI: 3,404; 9,665], $p<0,001$), finanzielle Schwierigkeiten (LSMD: 5,117 [95 %-KI: 1,522; 8,713], $p=0,005$), Schlaflosigkeit (LSMD: 4,530 [95 %-KI: 0,930; 8,131], $p=0,014$), Übelkeit und Erbrechen (LSMD: 1,781 [95 %-KI: 0,170; 3,391], $p=0,030$) und Schmerz (LSMD: 5,327 [95 %-KI: 2,392; 8,263], $p<0,001$) beobachtet. Diese Unterschiede zum Zeitpunkt EoT waren jedoch therapeutisch nicht relevant, da die Unterschiede kleiner als 10 waren und damit unter dem Schwellenwert für klinische Relevanz blieben. Für die Symptomskalen Appetitverlust (LSMD: 1,614 [95 %-KI: -1,147; 4,375], $p=0,252$), Obstipation (LSMD: 0,030 [95 %-KI: -2,691; 2,751], $p=0,983$), Diarrhö (LSMD: -1,878 [95 %-KI: -4,026; 0,271], $p=0,087$) und Dyspnoe (LSMD: -2,066 [95 %-KI: -5,157; 1,025], $p=0,190$) wurden zum Zeitpunkt EoT keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe und der ABVD-Gruppe beobachtet.

Nach dem Behandlungsende zum Zeitpunkt 12 Monate nach EoT lag mit Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD für die Symptomskala Diarrhö (LSMD: -2,282 [-4,447; -0,117], $p=0,039$) ein statistisch signifikanter Vorteil vor. Bei den EORTC-Skalen Appetitverlust (LSMD: -1,747 [95 %-KI: -4,215; 0,722], $p=0,165$), Obstipation (LSMD: -1,786 [95 %-KI: -4,207; 0,635], $p=0,148$), Dyspnoe (LSMD: -1,344 [95 %-KI: -4,202; 1,515], $p=0,356$), Fatigue (LSMD: -0,815 [95 %-KI: -3,906; 2,276], $p=0,605$), finanzielle Schwierigkeiten (LSMD: 0,583 [95 %-KI: -3,262; 4,428], $p=0,766$), Schlaflosigkeit (LSMD: -3,664 [95 %-KI: -7,403; 0,076], $p=0,055$), Übelkeit und Erbrechen (LSMD: -0,099 [95 %-KI: -1,579; 1,382], $p=0,896$) und Schmerz (LSMD: 0,612 [95 %-KI: -2,563; 3,787], $p=0,705$) wurden zum Zeitpunkt 12 Monate nach EoT keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Brentuximab Vedotin-Arm und dem ABVD-Arm beobachtet.

Da die Symptomatik sich mit Brentuximab Vedotin plus AVD nur vorübergehend (während der Therapie) verstärkte, die mittleren Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen unterhalb des Grenzwertes für klinische Relevanz blieben (95 %-KI-Grenze unter 10 Punkte) und nach der Therapie auch in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe deutliche Symptom-Reduktionen gegenüber dem Studienbeginn beobachtet wurden, wird die Verstärkung der Symptomatik unter der Therapie insgesamt als klinisch nicht relevant eingestuft.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der EQ-5D VAS-Score war zu Baseline in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Mittelwert 64,87 vs. 65,40). Unter der Behandlung wurden in beiden Gruppen leichte Verbesserungen gegenüber Baseline beobachtet (Tabelle 4-75). In den Zyklen 3-5 wurden statistisch signifikant bessere Werte im ABVD-Arm im Vergleich zum Brentuximab Vedotin plus AVD-Arm beobachtet. Diese Unterschiede waren aber klinisch nicht relevant. Zu den Zeitpunkten Zyklus 6 und EoT wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede registriert. Nach Beendigung der Behandlung (bis 12 Monate nach EoT) war der mittlere EQ-5D VAS-Score in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar und lag jeweils deutlich über den Werten zu Baseline und während der Therapie.

Endpunktkategorie Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Zum Zeitpunkt EoT waren der allgemeine Gesundheitsstatus/QoL (Differenz der Mittelwerte der kleinsten Quadrate [LSMD]: -4,674 [95 %-KI: -7,211; -2,137], $p < 0,001$), die körperliche Funktion (LSMD: -6,641 [95 %-KI: -9,075; -4,208], $p < 0,001$), die Rollenfunktion (LSMD: -9,141 [95 %-KI: -12,727; -5,556], $p < 0,001$) und die soziale Funktion (LSMD: -8,140 [95 %-KI: -11,572; -4,707], $p < 0,001$) mit Brentuximab Vedotin plus AVD statistisch signifikant geringer als mit ABVD. Die Unterschiede bei Therapieende (EoT) waren jedoch therapeutisch nicht relevant, da die oberen Grenzwerte des 95 %-KI -10 nicht unterschritten und damit den Schwellenwert für klinische Relevanz nicht erreichten. Für die kognitive Funktion (LSMD: -0,991 [95 %-KI: -3,505; 1,524], $p = 0,440$) und die emotionale Funktion (LSMD: -1,616 [95 %-KI: -4,112; 0,881], $p = 0,204$) wurden zum Zeitpunkt EoT keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe und der ABVD-Gruppe beobachtet.

Nach Behandlungsende zum Zeitpunkt 12 Monate nach EoT lag mit Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD für die emotionale Funktion (LSMD: 3,189 [95 %-KI: 0,290; 6,088], $p = 0,031$) ein statistisch signifikanter Vorteil vor. Für die EORTC-Skalen allgemeiner Gesundheitsstatus/QoL (LSMD: 1,537 [95 %-KI: -1,025; 4,099], $p = 0,239$), kognitive Funktion (LSMD: 2,524 [-0,234; 5,282], $p = 0,073$), körperliche Funktion (LSMD: -0,028 [95 %-KI: -2,284; 2,229], $p = 0,981$), Rollenfunktion (LSMD: -1,295 [95 %-KI: -4,461; 1,872], $p = 0,422$) und soziale Funktion (LSMD: -2,246 [-5,466; 0,955], $p = 0,169$) wurden zum Zeitpunkt 12 Monate nach EoT keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Brentuximab Vedotin plus AVD-Arm und dem ABVD-Arm beobachtet.

Da die Lebensqualität mit Brentuximab Vedotin plus AVD nur vorübergehend (während der Therapie) beeinträchtigt war, die mittleren Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen unterhalb des Grenzwertes für klinische Relevanz blieben (95 %-KI-Grenze kleiner als 10 Punkte bzw. größer als -10 Punkte) und nach der Therapie auch in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe deutliche Lebensqualitäts-Verbesserungen beobachtet wurden, wird die Beeinträchtigung der Lebensqualität unter der Therapie als klinisch nicht relevant eingestuft.

Endpunktkategorie Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Für den Anteil der Patienten mit mindestens einem UE wurde kein signifikant erhöhtes Risiko unter Behandlung mit BV+AVD im Vergleich zur Behandlung mit ABVD (RR: 1,01 [95 %-KI: 0,99; 1,03], $p=0,5943$) beobachtet (Tabelle 4-87). Die Raten der Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis NCI CTCAE \geq Grad 3 (Relatives Risiko: 1,23 [95 %-KI: 1,14; 1,34], $p<0,0001$) und mit ≥ 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (Relatives Risiko: 1,45 [95 %-KI: 1,20; 1,77]; $p=0,00014$) waren mit Brentuximab Vedotin plus AVD statistisch signifikant höher als mit der Kontrolltherapie (ABVD). In der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe berichteten jedoch weniger Patienten über ein unerwünschtes Ereignis, das zum dauerhaften Abbruch der Behandlung mit mindestens einer Komponente der randomisierten Studienbehandlung führte, als in der Kontrollgruppe (Relatives Risiko: 0,65 [95 %-KI: 0,45; 0,93], $p=0,01651$). Während der Behandlung verstarben in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe 5 Patienten (1 %), in der Kontrollgruppe (ABVD) verstarben 8 Patienten (2 %).

Ältere Patienten

Patienten ≥ 60 Jahre zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich ihres Sicherheitsprofils im Vergleich zu jüngeren Patienten (Tabelle 4-96). In beiden Behandlungsgruppen berichteten mit einer Ausnahme alle Patienten ≥ 60 Jahre über mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Das relative Risiko für ein schweres unerwünschtes Ereignis (Brentuximab Vedotin+AVD vs. ABVD) betrug 1,07 [95 %-KI: 0,93; 1,23], $p=0,3592$, für ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) 1,30 [95 %-KI: 0,92; 1,83], $p=0,1394$. Unerwünschte Ereignisse, die zum dauerhaften Abbruch der Behandlung mit mindestens einer Komponente der randomisierten Studienbehandlung führten, waren mit Brentuximab Vedotin plus AVD tendenziell seltener als mit ABVD. Während der Behandlung verstarben im Brentuximab Vedotin plus AVD-Arm 2 Patienten (4 %), im ABVD-Arm verstarben 3 Patienten (5 %).

G-CSF-Behandlung

In der Subpopulation der Patienten mit G-CSF-Therapie wurden zwischen Brentuximab Vedotin plus AVD und ABVD keine statistisch signifikanten Unterschiede der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko: 0,97 [95 %-KI: 0,82; 1,16], $p=0,7659$), schwerer unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko: 1,23 [95 %-KI: 0,79; 1,89]; $p=0,3467$), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko: 2,13 [95 %-KI: 0,88; 5,19]; $p=0,07461$) und von Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko: 0,47 [95 %-KI: 0,14; 1,64], $p=0,2321$) beobachtet (Tabelle 4-88).

Die primäre Prophylaxe mit G-CSF verbesserte die Verträglichkeit der Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu Brentuximab Vedotin plus AVD ohne G-CSF-Prophylaxe (Tabelle 4-89). Die Rate der Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis war mit G-CSF-Prophylaxe statistisch signifikant niedriger als ohne Prophylaxe (Relatives Risiko: 0,85 [95 %-KI: 0,76; 0,95], $p<0,0001$). Wie aufgrund des Wirkmechanismus von G-CSF zu erwarten, betraf die verbesserte Verträglichkeit nach primärer G-CSF-Prophylaxe

insbesondere die SOC 'Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems' (Relatives Risiko: 0,67 [95 %-KI: 0,52; 0,87], $p < 0,0001$).

Die in der Fachinformation von ADCETRIS® (5) empfohlene primäre G-CSF-Prophylaxe führte über fast alle SOC zu einer verbesserten Verträglichkeit der Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu Brentuximab Vedotin plus AVD ohne G-CSF-Prophylaxe (Tabelle 4-89). Der Verzicht auf diese Prophylaxe während des überwiegenden Teils der Studie ECHELON-1 stellt deshalb eine Schlechterstellung von Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zum Versorgungsalltag dar. Die in diesem Dossier dargestellten Sicherheitsergebnisse überschätzen deshalb das in der praktischen Anwendung von Brentuximab Vedotin plus AVD bei Patienten mit CD30+ Hodgkin-Lymphom im Stadium IV zu erwartende Risiko für unerwünschte Ereignisse.

UE/SUE nach SOC

Die UE-Auswertungen nach SOC zeigten statistisch signifikant mehr Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe versus der Kontrollgruppe (ABVD) in den SOC-Klassen ‚Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts‘, ‚Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems‘, ‚Erkrankungen des Nervensystems‘, ‚Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen‘, ‚Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes‘, ‚Untersuchungen‘, ‚psychiatrische Erkrankungen‘, ‚Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen‘ sowie ‚Affektionen der Leber und Gallenblase‘ (Tabelle 4-90). In der SOC-Klasse ‚Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths‘ wurde bei statistisch signifikant mehr Patienten der ABVD-Gruppe im Vergleich zur Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe mindestens ein unerwünschtes Ereignis berichtet.

Die SUE-Auswertungen nach SOC zeigten statistisch signifikant mehr Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe versus der Kontrollgruppe (ABVD) in den SOC-Klassen ‚Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems‘, ‚Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts‘, sowie ‚Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen‘ (Tabelle 4-91).

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) wurden mit Brentuximab Vedotin plus AVD statistisch signifikant seltener beobachtet als mit ABVD (Relatives Risiko: 0,29 [95 %-KI: 0,13; 0,63], $p = 0,000783$) (Tabelle 4-92). 3 ABVD-Patienten versus 0 Brentuximab Vedotin plus AVD-Patienten hatten eine ILD mit fatalem Ausgang.

In der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe wurde bei statistisch signifikant mehr Patienten über mindestens ein UE ‚Neutropenie‘ (PT Neutropenie oder verminderte Neutrophilenzahl) berichtet (302 vs. 226 Patienten, relatives Risiko: 1,30 [95 %-KI: 1,17; 1,45], $p < 0,0001$). (Tabelle 4-93). Viertgradige Neutropenien berichteten 200 Brentuximab plus AVD-Patienten versus 113 Patienten des ABVD-Arms (Relatives Risiko: 1,72 [95 %-KI: 1,43; 2,08], $p < 0,0001$), febrile Neutropenien 80 versus 35 Patienten (Relatives Risiko: 2,23 [95 %-KI: 1,53; 3,23], $p = 0,000013$).

Patienten des Brentuximab Vedotin plus AVD-Arms hatten statistisch signifikant häufiger ein unerwünschtes Ereignis des SMQ 'periphere Neuropathie' als Patienten des ABVD-Arms (283 vs. 165 Patienten, relatives Risiko: 1,67 [95 %-KI: 1,46; 1,91], $p < 0,0001$) (Tabelle 4-94). Bei den meisten Brentuximab Vedotin plus AVD-Patienten (167 von 283 Patienten, 59 %) betrug der maximale Schweregrad 1, bei 75 Patienten maximal 2. Das relative Risiko für das SSQ 'periphere motorische Neuropathie' betrug mit Brentuximab plus AVD versus ABVD 2,54 [95 %-KI: 1,50; 4,30], $p = 0,00028$, das relative Risiko für das SSQ 'periphere sensorische Neuropathie' 1,66 [95 %-KI: 1,44; 1,91], $p < 0,0001$.

Bis zur letzten vorliegenden PN-Analyse (Datenschnitt: 16.04.2018) besserten sich sowohl in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe als auch in der ABVD-Gruppe die PN der meisten Patienten oder bildeten sich komplett zurück (Tabelle 4-95). Keine komplette Rückbildung und auch keine Verbesserung von periphere Neuropathie-Ereignissen bis zum 16. April 2018 wurde bei lediglich 72 von 244 (30 %) betroffenen Patienten der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe und bei 28 von 130 (22 %) Patienten der ABVD-Gruppe beobachtet. Die nach dem 16. April 2018 weiter fortbestehenden peripheren Neuropathien hatten in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe ($n = 86$ [35 %]) bei 54 Patienten einen maximalen Schweregrad von eins, bei 28 Patienten einen maximalen Schweregrad von zwei und bei 4 Patienten einen maximalen Schweregrad von drei. In der ABVD-Gruppe ($n = 32$ [25 %] Patienten mit anhaltenden Neuropathien) hatten nach dem 16. April 2018 insgesamt 22 Patienten weiter fortbestehende periphere Neuropathien mit einem maximalen Schweregrad von eins und 10 Patienten mit einem maximalen Schweregrad von zwei.

Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der Studie ECHELON-1 zeigen konsistent über alle Wirksamkeitsendpunkte hinweg eine höhere Effektivität der Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD, die jedoch mit einer höheren Rate reversibler Nebenwirkungen und einer schlechteren Lebensqualität sowie teilweise erhöhter Symptomatik während der Therapie assoziiert ist. Die höhere Wirksamkeit war für die Endpunkte Gesamtüberleben, modifiziertes progressionsfreies Überleben, progressionsfreies Überleben gemäß Prüfarztbeurteilung, krankheitsfreies Überleben, Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie exklusive Bestrahlung und Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie statistisch signifikant.

Die Symptomatik verstärkte sich mit Brentuximab Vedotin plus AVD zwar vorübergehend (während der Therapie), die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen blieben jedoch unterhalb des Grenzwertes für klinische Relevanz. Nach der Therapie wurden auch in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe deutliche Symptom-Reduktionen gegenüber dem Studienbeginn beobachtet. Die mittleren Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei den Beeinträchtigungen der Lebensqualität blieben ebenfalls unterhalb des Grenzwertes für klinische Relevanz (10 Punkte) und bildeten sich nach Behandlungsende ausnahmslos zurück. In beiden Behandlungsgruppen wurde nach der Therapie eine vergleichbare und deutlich bessere Lebensqualität als zu Studienbeginn beobachtet. Aufgrund der höheren Effektivität in Bezug auf das Behandlungsziel Heilung für das CD30+ Hodgkin-Lymphom im Stadium IV

überwiegt der Nutzen von Brentuximab Vedotin plus AVD gegenüber ABVD trotz häufiger auftretender reversibler Nebenwirkungen und der vorübergehenden Einschränkungen der Lebensqualität.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-100: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-103: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-105: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-106: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Brentuximab Vedotin (ADCETRIS[®]) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999, dessen Umsatz in zwölf Kalendermonaten den Betrag von 50 Millionen Euro (zum Apothekenverkaufspreis einschließlich Umsatzsteuer) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V nicht übersteigt (2). Der Orphan Drug-Status wurde am 15. Januar 2009 seitens der EU-Kommission der EMA anhand der Orphan Designation EU/3/08/596 erteilt (3). Der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt (4).

Für die vorliegende Indikationserweiterung wurde das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin in der Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit CD30+ Stadium IV Hodgkin-Lymphom (HL) in Kombination mit Chemotherapie auf Grundlage der offenen, randomisierten ECHELON-1-Studie bestimmt. ECHELON-1 war eine offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie mit der Evidenzstufe Ib. Hinsichtlich der hohen Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität sowie unter Einhaltung der höchsten Gütekriterien der evidenzbasierten Medizin ist von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen (1). Die vorliegende Datenauswertung basiert auf dem Datenschnitt vom 20. April 2017. Für diese Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studie ECHELON-1 post-hoc in der zulassungskonformen Population (Hodgkin-Lymphom Stadium IV) analysiert.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Brentuximab Vedotin wurde am 15. Januar 2009 durch die EU-Kommission der EMA der Status des Orphan Drugs (EU/3/08/596) zuerkannt (3). Der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt (4).

Für die vorliegende Indikationserweiterung wurde das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin für die Indikation „erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD)“ auf Grundlage der ECHELON-1-Studie bestimmt. ECHELON-1 war eine offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie mit der Evidenzstufe Ib (9). Aufgrund der großen Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität der ECHELON-1-Studie sowie wegen der Einhaltung höchster Gütekriterien der evidenzbasierten Medizin ist von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der ECHELON-1-Studie auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Die Studie verglich Brentuximab Vedotin in Kombination mit AVD mit der Kombinationschemotherapie ABVD, einer etablierten Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms, bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom in den Stadien III und IV. Sowohl in deutschen als auch in internationalen Leitlinien hat die Kombinationschemotherapie ABVD einen hohen Stellenwert (18, 19, 40, 41). Das gilt insbesondere für ältere Patienten (>60 Jahre), für die eine Behandlung mit BEACOPP_{eskaliert}, die von der S3-Leitlinie präferierte Therapieoption für jüngere Patienten, wegen der problematischen Verträglichkeit dieser Kombinationstherapie in höherem Lebensalter allgemein nicht empfohlen wird (19). Bei jüngeren Patienten (<60 Jahre) wird in Deutschland

primär BEACOPP^{eskaliert} empfohlen, international spielt aber auch ABVD in dieser Population eine wichtige Rolle (19, 41).

Die Studie ECHELON-1 folgt der von der AWMF für Deutschland empfohlenen Therapiestrategie, eine effektive/aggressive Erstlinientherapie des frühen Hodgkin-Lymphoms auch unter Inkaufnahme einer höheren Nebenwirkungs-Inzidenz zu präferieren um das Therapieziel „Heilung“ bei möglichst vielen HL-Patienten zu erreichen. Da bisher nur Daten für eine entsprechende Effektivität von BEACOPP^{eskaliert} vorlagen, empfiehlt die S3-Leitlinie primär dieses Therapieschema (19). Die effektive/aggressive Erstlinientherapie-Strategie wird deshalb im deutschen Versorgungskontext gegenwärtig in erster Linie mit der Kombinationschemotherapie BEACOPP^{eskaliert} umgesetzt. Mit der Kombination Brentuximab Vedotin plus AVD wurde jetzt eine alternative Erstlinien-Eskalationsstrategie für das CD30+ Hodgkin-Lymphom im Stadium IV untersucht. Ähnlich wie BEACOPP^{eskaliert} zeigte auch Brentuximab Vedotin plus AVD eine höhere Wirksamkeit im Vergleich zu ABVD unter Inkaufnahme einer höheren Rate reversibler Toxizitäten während der Therapie. Die Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD erwies sich dabei auch bei Patienten ≥ 60 Jahre mit Hodgkin-Lymphom im Stadium IV als wirksam, ohne dass inakzeptable Toxizitäten oder eine erhöhte Behandlungs-assoziierte Mortalität beobachtet wurden.

Die Selektion der Studienpopulation (bislang unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom) erfolgte gemäß den internationalen Standards, wie sie auch in Deutschland angewandt werden. Der Ablauf der Behandlung inklusive der Orientierung an Zwischenuntersuchungen (z. B. PET-Untersuchung nach Zyklus 2) erfolgte ebenfalls gemäß internationalen Standards.

Die in die Studie ECHELON-1 eingeschlossene Population (bislang unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem klassischem Hodgkin-Lymphom [Ann Arbor-Stadien III und IV]) war umfangreicher, als die finale Zulassung von Brentuximab Vedotin, welche ausschließlich erwachsene Patienten mit CD30+ Hodgkin-Lymphom im Ann Arbor-Stadium IV umfasst (5). Die Studie bezog also auch Patienten im Stadium III und damit Patienten mit einem von der Zulassung abweichenden Schweregrad ein. Studienergebnisse von Studien mit Patienten mit einem außerhalb der Zulassung liegenden Schweregrad der Erkrankung sind jedoch gemäß IQWiG-Methodik und Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in der Regel nicht für die Nutzenbewertung anwendbar (6, 7). Daher wurden für diese Bewertung des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin im Indikationsgebiet E post-hoc die Patienten mit Hodgkin-Lymphom im Stadium IV (zulassungskonforme Population) analysiert und die Ergebnisse der ECHELON-1-Studie ausschließlich in dieser zulassungskonformen Population dargestellt. In die zulassungskonforme Population entfallen 846 der 1.334 Patienten (63,4 %) der ITT-Population der ECHELON-1-Studie (zulassungskonforme Sicherheitspopulation: 837 von 1321 Patienten [63,4 %]).

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin plus AVD in der zulassungskonformen Population auf Endpunktebene fasst Tabelle 4-108 zusammen.

Tabelle 4-108: Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin plus AVD versus ABVD auf Endpunktebene

Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus AVD vs. ABVD Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR: 0,507 [0,265; 0,971], p=0,037	Gering
Morbidität		
Therapieversagen	HR: 0,711 [0,529; 0,956], p=0,023	Gering
Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß IRF	HR: 0,796 [0,582; 1,088], p=0,150	Nicht belegt
Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß Prüfarztbeurteilung	HR: 0,711 [0,522; 0,968], p=0,029	Gering
Vollständige Remission (CR)	RR: 1,02 [0,93; 1,12], p=0,655	Nicht belegt
Ereignisfreies Überleben (EFS)	HR: 0,898 [0,685; 1,177], p=0,434	Nicht belegt
Krankheitsfreies Überleben (DFS)	HR: 0,624 [0,415; 0,940], p=0,023	Beträchtlich
Objektive Ansprechrate (ORR)	RR: 1,03 [0,97; 1,09], p=0,350	Nicht belegt
Dauer des Ansprechens (DOR)	HR: 0,815 [0,574; 1,159], p=0,253	Nicht belegt
Dauer der vollständigen Remission (DOCR)	HR: 0,688 [0,450; 1,050], p=0,081	Nicht belegt
Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT) inklusive Bestrahlung	HR: 0,801 [0,600; 1,070], p=0,132	Nicht belegt
Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT), exklusive Bestrahlung	HR: 0,680 [0,482; 0,959], p=0,027	Gering
Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie (TTSNT)	HR: 0,613 [0,398; 0,944], p=0,025	Gering
Symptome EORTC QLQ-C30, Veränderung zum Ausgangswert (LSMD, 12 Monate nach EoT)		
Appetitverlust**	LSMD: -1,747 [-4,215; 0,722], p=0,165	Nicht belegt
Obstipation**	LSMD: -1,786 [-4,207; 0,635], p=0,148	Nicht belegt
Diarrhö**	LSMD: -2,282 [-4,447; -0,117], p=0,039	Vorteil, nicht klinisch relevant
Dyspnoe**	LSMD: -1,344 [-4,202; 1,515], p=0,356	Nicht belegt
Fatigue**	LSMD: -0,815 [-3,906; 2,276], p=0,605	Nicht belegt
Finanzielle Schwierigkeiten**	LSMD: 0,583 [-3,262; 4,428], p=0,766	Nicht belegt
Schlaflosigkeit**	LSMD: -3,664 [-7,403; 0,076], p=0,055	Nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen**	LSMD: -0,099 [-1,579; 1,382], p=0,896	Nicht belegt
Schmerz**	LSMD: 0,612 [-2,563; 3,787], p=0,705	Nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), 12 Monate nach EoT	MWD: -0,44 [-3,48; 2,60], p=0,776	Nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		

Endpunkt	Brentuximab Vedotin plus AVD vs. ABVD Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
EORTC QLQ-C30, Veränderung zum Ausgangswert (LSMD, 12 Monate nach EoT) Allgemeiner Gesundheitsstatus/QoL* Kognitive Funktion* Emotionale Funktion* Körperliche Funktion* Rollenfunktion* Soziale Funktion*	LSMD: 1,537 [-1,025; 4,099], p=0,239 LSMD: 2,524 [-0,234; 5,282], p=0,073 LSMD: 3,189 [0,290; 6,088], p=0,031 LSMD: -0,028 [-2,284; 2,229], p=0,981 LSMD: -1,295 [-4,461; 1,872], p=0,422 LSMD: -2,246 [-5,466; 0,955], p=0,169	Nicht belegt Nicht belegt Vorteil, nicht klinisch relevant Nicht belegt Nicht belegt Nicht belegt
Sicherheit		
Patienten mit ≥ 1 unerwünschten Ereignis	RR: 1,01 [0,99; 1,03], p=0,5943	Nicht belegt
Patienten mit ≥ 1 schweren unerwünschten Ereignis (\geq Grad 3)	RR: 1,23 [1,14; 1,34], p<0,0001	Nicht belegt***
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis	RR: 1,45 [1,20; 1,77], p=0,00014	Nicht belegt***
Patienten mit Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses	RR: 0,65 [0,45; 0,93], p=0,01651	Gering****
Tod unter Behandlung	RR: 0,61 [0,20; 1,85], p=0,3757	Nicht belegt
Interstitielle Lungenerkrankung (SMQ)	RR: 0,29 [0,13; 0,63], p=0,000783	Erheblich****
Neutropenie (PT)	RR: 1,30 [1,17; 1,45], p<0,0001	Nicht belegt***
Febrile Neutropenie (PT)	RR: 2,23 [1,53; 3,23], p=0,000013	Nicht belegt***
Periphere Neuropathie (SMQ)	RR: 1,67 [1,46; 1,91], p<0,0001	Nicht belegt***
<p>* Gesundheitsstatus/Funktionsskalen: Höhere Werte bedeuten einen besseren Status/bessere Funktion ** Symptomskalen: Niedrigere Werte bedeuten eine geringere Symptomausprägung *** Aufgrund der reversiblen Natur der Nebenwirkungen wird das Ausmaß des Nutzens/Schadens von Brentuximab Vedotin plus AVD für diese Endpunkte mit „nicht belegt“ eingestuft. **** In der Regel irreversible Ereignisse, Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens entsprechend der üblichen Methodik</p> <p>AVD: Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EoT: Visite zum Behandlungsende; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lebensqualitätsfragebogen C30; EQ-5D VAS: European Quality of Life – 5 Dimensionen Visuelle Analog-Skala; HR: Hazard Ratio; IRF: Unabhängiges Prüfungskomitee; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Mittlere Differenz der kleinsten Quadrate; MWD: Mittelwertdifferenz; PET: Positronen-Emissionstomographie; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardized MedDRA Query; vs.: versus</p>		

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war der sekundäre Hauptendpunkt der Studie ECHELON-1. Diesem Endpunkt kommt aus Patientensicht die höchste Bedeutung zu, er ist deshalb unmittelbar patientenrelevant. In der Studie ECHELON-1 verbesserte Brentuximab Vedotin in Kombination mit AVD im Vergleich zu ABVD das Gesamtüberleben statistisch signifikant (Hazard Ratio: 0,507 [95 %-KI: 0,265; 0,971]). Das entspricht einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um 49,3 %, was einer Halbierung des Mortalitätsrisikos durch Brentuximab Vedotin plus AVD gleichkommt. Die Verbesserung des Gesamtüberlebens beruhte primär auf einer Reduktion der Lymphom-assoziierten Mortalität.

Fazit zum Gesamtüberleben:

Eine Aussage zum Gesamtüberleben ist aufgrund der bereits erreichten niedrigen Mortalitätsraten in der Erstlinientherapie des Hodgkin-Lymphoms meist erst nach sehr langen Beobachtungszeiten möglich. In der Studie ECHELON-1 konnte jedoch gezeigt werden, dass BV+AVD die unter der Behandlung mit ABVD bereits hohen Überlebensraten von Patienten mit Hodgkin-Lymphom im Stadium IV nochmals signifikant verbessert. Auch wenn sich die Mortalität beim HL durch neue Kombinationstherapien in den letzten Jahren deutlich reduziert hat, ist in der kurativen Behandlungssituation jeder Patient relevant, der nicht an seiner Krebserkrankung verstirbt.

Dieses Ergebnis bedeutet eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens aufgrund einer moderaten Verbesserung des Überlebens. Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering**.

Morbidität

Therapieversagen

Das Therapieversagen wurde in der Studie ECHELON-1 als modifiziertes progressionsfreies Überleben (mPFS) erhoben. Das mPFS war der primäre Endpunkt der Studie ECHELON-1. Das Therapieversagen repräsentiert die drei Komponenten des Versagens der randomisierten Erstlinientherapie (Tod, Progression, Erhalt einer weiteren antineoplastischen Therapie wegen Nicht-CR) in Bezug auf Heilung, das allgemein anerkannte Behandlungsziel bei Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom. Dieser Endpunkt eignet sich deshalb in besonderer Weise zur Beurteilung des Therapieerfolgs des untersuchten Behandlungsregimes. Brentuximab Vedotin plus AVD reduzierte das Risiko für ein Therapieversagen im Vergleich zu ABVD statistisch signifikant (Hazard Ratio: 0,711 [95 %-KI: 0,529; 0,956]). Das Hazard Ratio von 0,711 entspricht einer 29 %-igen Senkung des Risikos für ein Therapieversagens-Ereignis.

Dieses Ergebnis bedeutet eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Reduktion schwerwiegender Ereignisse.

Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich für den Endpunkt Therapieversagen ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering**.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben war in der ECHELON-1-Studie ein post-hoc definierter Endpunkt. Die Erhebung dieses Endpunktes durch das IRF war aufgrund der Methodik der mPFS-Erhebung (keine weiteren Ansprechbeurteilungen durch das IRF bei Patienten mit mPFS-Ereignis) verzerrt. Dieses Vorgehen hatte zur Folge, dass in der IRF-Analyse des PFS Progressionen von Patienten mit IRF-bestätigtem unvollständigem Ansprechen und Einleitung einer antineoplastischen Folgetherapie nicht berücksichtigt werden konnten. Das PFS gemäß Prüfarztbeurteilung inkludierte dagegen auch Progressionen nach mPFS-Ereignissen, die von den Prüfarzten im Rahmen der weiteren Behandlung der Patienten beobachtet wurden, und kann deshalb als die validere Analyseform angesehen werden als das PFS gemäß IRF.

Brentuximab Vedotin plus AVD führte zu einer tendenziellen, jedoch nicht statistisch signifikanten Verbesserung des PFS gemäß IRF (Hazard Ratio: 0,796 [95 %-KI: 0,582; 1,088]). Das PFS gemäß Prüfarztbeurteilung war mit Brentuximab Vedotin dagegen statistisch signifikant besser als mit ABVD (Hazard Ratio: 0,711 [95 %-KI: 0,582; 0,971]). Da die PFS-Erhebung durch den Prüfarzt die validere, weniger verzerrte Erfassung darstellt, erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens auf dieser Basis.

Die Verbesserung des PFS gemäß Prüfarztbeurteilung bedeutet eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Reduktion schwerwiegender Ereignisse. Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering**.

Vollständige Remission (CR)

Die vollständige Remission (CR) war ein sekundärer Endpunkt der Studie ECHELON-1. In beiden Studienarmen, mit Brentuximab Vedotin plus AVD bzw. ABVD, wurden vergleichbare vollständige Remissionsraten beobachtet (Relatives Risiko: 1,02 [95 %-KI: 0,93; 1,12]). Ein **Zusatznutzen** für den Endpunkt CR ist damit **nicht belegt**.

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Das ereignisfreie Überleben (EFS) war ein sekundärer Endpunkt der Studie ECHELON-1. In beiden Studienarmen, Brentuximab Vedotin plus AVD bzw. ABVD, wurde ein vergleichbares EFS beobachtet (Hazard Ratio: 0,898 [95 %-KI: 0,685; 1,177]). Ein **Zusatznutzen** für den Endpunkt EFS ist damit **nicht belegt**.

Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Das krankheitsfreie Überleben (DFS) war ein sekundärer Endpunkt der Studie ECHELON-1. Dieser Endpunkt repräsentiert das Therapieziel „Heilung des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms“. Aufgrund des kurativen Ansatzes der Behandlung stellen, so auch der G-BA in

der Niederschrift zum Beratungsgespräch, Rezidive patientenrelevante Ereignisse dar (29). Rezidive, so der G-BA weiter, können über den Endpunkt krankheitsfreies Überleben abgebildet werden. Brentuximab Vedotin plus AVD verlängerte das krankheitsfreie Überleben (DFS) im Vergleich zu ABVD statistisch signifikant (Hazard Ratio: 0,624 [95 %-KI: 0,415; 0,940]). Das entspricht einer Reduktion um 37,6 %.

Dieses Ergebnis bedeutet eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie relevanten Nutzens durch Verhinderung von Rezidiven und von Todesfällen. Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben (DFS) ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich**.

Objektive Ansprechrate (ORR)

Die objektive Ansprechrate (ORR) war ein sekundärer Endpunkt der Studie ECHELON-1. In beiden Studienarmen, Brentuximab Vedotin plus AVD bzw. ABVD, wurden vergleichbare objektive Ansprechraten beobachtet (Relatives Risiko: 1,03 [95 %-KI: 0,97; 1,09]). Ein **Zusatznutzen** für den Endpunkt ORR ist damit **nicht belegt**.

Dauer des Ansprechens (DOR)

Die Dauer des Ansprechens (DOR) war ein sekundärer Endpunkt der Studie ECHELON-1. In beiden Studienarmen, Brentuximab Vedotin plus AVD bzw. ABVD, wurde eine vergleichbare DOR beobachtet (Hazard Ratio: 0,815 [95 %-KI: 0,574; 1,159]). Ein **Zusatznutzen** für den Endpunkt DOR ist damit **nicht belegt**.

Dauer der vollständigen Remission (DOCR)

Die Dauer der vollständigen Remission (DOCR) war ein sekundärer Endpunkt der Studie ECHELON-1. In beiden Studienarmen, Brentuximab Vedotin plus AVD bzw. ABVD, wurde eine vergleichbare DOCR beobachtet (Hazard Ratio: 0,688 [95 %-KI: 0,450; 1,050]). Ein **Zusatznutzen** für den Endpunkt DOCR ist damit **nicht belegt**.

Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT)/ Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie (TTSNT)

Die Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT) war in der ECHELON-1-Studie ein post-hoc definierter Endpunkt. Der Endpunkt wurde erstens unter Berücksichtigung von Strahlen- und Chemotherapie sowie zweitens unter ausschließlicher Berücksichtigung von Chemotherapie erhoben. Die zweite Variante entspricht dem deutschen Versorgungskontext, da in Deutschland eine auf die Erstlinientherapie folgende Strahlentherapie als integraler Bestandteil der Erstlinientherapie betrachtet wird.

Brentuximab Vedotin plus AVD führte zu einer tendenziellen, jedoch nicht statistisch signifikanten Verbesserung der Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie unter Berücksichtigung von Chemo- und Strahlentherapie (Hazard Ratio: 0,801 [95 %-KI: 0,600; 1,070]). Die Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (exklusive Bestrahlung) verbesserte Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD statistisch signifikant (Hazard Ratio: 0,680 [95 %-KI: 0,482; 0,959]).

Die Verlängerung der Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT) exklusive Bestrahlung gemäß Prüfarztbeurteilung bedeutet eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Reduktion schwerwiegender Ereignisse. Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT) exklusive Bestrahlung ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering**.

Die Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie (TTSNT) war mit Brentuximab Vedotin ebenfalls signifikant länger als mit der Kontrolltherapie ABVD (Hazard Ratio: 0,613 [95 %-KI: 0,398; 0,944]). Die Verlängerung der Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie bedeutet eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Reduktion schwerwiegender Ereignisse. Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering**.

Symptome

Die Symptomatik wurde während und nach der Studienbehandlung mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erfasst. Die stärkere Antitumor-Effektivität von Brentuximab Vedotin plus AVD während der Behandlung war vorübergehend mit stärkerer Symptomausprägung (Appetitverlust, Fatigue, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, finanzielle Schwierigkeiten sowie Schmerz, jedoch nicht für Dyspnoe, Obstipation oder Diarrhö) im Vergleich zu ABVD assoziiert.

Nach Behandlungsende wurde in beiden Gruppen eine deutlich geringere Symptomatik als zu Studienbeginn und während der Behandlungsphase beobachtet. 12 Monate nach EoT wurden keine statistisch signifikanten Nachteile für die Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe im Vergleich zur ABVD-Gruppe dokumentiert. Die Ausprägung des Symptoms Diarrhö war mit Brentuximab Vedotin plus AVD signifikant geringer.

Da sich die Symptomatik mit Brentuximab Vedotin plus AVD nur vorübergehend (während der Therapie) verschlechterte, die mittleren Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen unterhalb des Grenzwertes für klinische Relevanz blieben (10 Punkte) und nach der Therapie auch in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe Verringerungen der Symptomatik beobachtet wurden, wird die Verstärkung der Symptomatik unter der Therapie als klinisch nicht relevant eingestuft. Ein **Zusatznutzen/Schaden** für den Endpunkt Symptome (EORTC QLQ-C30) ist deshalb **nicht belegt**.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) verbessert sich bereits während der Behandlung sowohl mit Brentuximab Vedotin als auch mit ABVD im Vergleich zum Ausgangswert. Nach EoT wird in beiden Gruppen eine weitere deutliche Besserung beobachtet. Zwischen beiden Studienarmen wurden keine signifikanten Unterschiede beobachtet, sodass ein **Zusatznutzen** für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) damit **nicht belegt** ist.

Fazit zur Morbidität:

In der Gesamtsicht ergibt sich für die Endpunktkategorie Morbidität über alle Endpunkte hinweg eine konsistent größere Effektivität von Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD bei Patienten mit Stadium IV Hodgkin-Lymphom. Diese höhere Effektivität erreicht im Vergleich zu der international bewährten, effektiven Vergleichstherapie ABVD für die Endpunkte Therapieversagen, PFS gemäß Prüfarztbeurteilung, krankheitsfreies Überleben (DFS), Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT) exklusive Bestrahlung und Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie (TTSNT) statistische Signifikanz.

Die Ergebnisse dieser Endpunkte demonstrieren eine Verbesserung der Heilungschancen von Hodgkin-Lymphom Patienten durch die Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD. Das Wiederauftreten der Erkrankung in Form eines Rezidivs, einer Progression oder eines Therapieversagen-Ereignisses stellt für den Patienten ein schwerwiegendes Ereignis dar, da es bedeutet, dass der Versuch der Heilung in der kurativen Therapiesituation der Erstlinientherapie nicht erfolgreich war und daraus eine unmittelbare Therapieentscheidung für den Patienten resultiert, die weitere z.T. invasive, physisch und psychisch stark belastende Interventionen notwendig macht. Zudem verschlechtert sich die Prognose hinsichtlich des weiteren Krankheitsverlaufs deutlich aufgrund des bevorstehenden unwiderruflichen Übergangs vom kurativen Therapieansatz in die palliative Therapiesituation.

Diese Notwendigkeit einer Folgetherapie lässt eine direkte Beurteilung des Effektes der Erstlinientherapie in Bezug auf das Therapieziel Heilung zu, indem es den Übergang in die palliative Therapiesituation repräsentiert. In der ECHELON-1 Studie wurde gezeigt, dass sowohl die Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (exklusive Bestrahlung) als auch die Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie mit BV+AVD bei Patienten im Stadium IV signifikant reduziert werden konnte, was einer Reduktion der Behandlungsnotwendigkeit nach Erstlinienbehandlung des Hodgkin-Lymphoms gleichkommt.

Die Symptomatik (EORTC QLQ-C30) war zwar unter der Therapie im Brentuximab Vedotin plus AVD-Arm teilweise stärker ausgeprägt als im ABVD-Arm, die Symptome traten jedoch nur vorübergehend auf und die mittleren Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen blieben unterhalb des Grenzwertes für klinische Relevanz (10 Punkte). Nach der Behandlung war die Symptomatik in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar und deutlich geringer als zu Therapiebeginn und während der Therapie.

Das entspricht einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Reduktion schwerwiegender Ereignisse. Entsprechend AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ergibt sich für die Endpunktkategorie Morbidität insgesamt ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering**.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde während und nach der Studienbehandlung mit dem EORTC QLQ-C30 erfasst. Die stärkere Antitumor-Effektivität von Brentuximab plus AVD während der Behandlung war mit einer geringeren Lebensqualität (allgemeiner Gesundheitsstatus/QoL, körperliche Funktion, Rollenfunktion, soziale Funktion, jedoch nicht bei kognitiver und emotionaler Funktion) im Vergleich zu ABVD assoziiert.

Nach Behandlungsende wurde in beiden Gruppen eine deutlich bessere Lebensqualität als zu Studienbeginn und während der Behandlungsphase beobachtet. 12 Monate nach EoT wurden keine statistisch signifikanten Nachteile für die Brentuximab Vedotin-Gruppe im Vergleich zu ABVD dokumentiert. Die emotionale Funktion war mit Brentuximab Vedotin plus AVD dagegen signifikant besser. Da sich die Lebensqualität mit Brentuximab Vedotin plus AVD jedoch nur vorübergehend (während der Therapie) verschlechterte, die mittleren Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen unterhalb des Grenzwertes für klinische Relevanz blieben (10 Punkte) und nach der Therapie auch in der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe deutliche Lebensqualitäts-Verbesserungen beobachtet wurden, wird die Beeinträchtigung der Lebensqualität unter der Therapie als klinisch nicht relevant eingestuft.

Fazit zur Lebensqualität:

In der Gesamtschau zeigen die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 Fragebogen, dass die Ergänzung von Brentuximab Vedotin keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die vom Patient berichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität hat. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität war zwar unter der Therapie im Brentuximab Vedotin plus AVD-Arm geringer als im ABVD-Arm. Die Beeinträchtigungen der Lebensqualität waren jedoch nur vorübergehend und die mittleren Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen blieben unterhalb des Grenzwertes für klinische Relevanz (10 Punkte). Nach der Behandlung (12 Monate nach EoT) war die Lebensqualität in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar und deutlich besser als zu Therapiebeginn und während der Therapie. Die vorübergehende Beeinträchtigung der Lebensqualität während der Therapie mit Brentuximab Vedotin plus AVD wird deshalb als nicht klinisch relevant eingestuft.

Ein **Zusatznutzen/Schaden** für die Endpunktkategorie Lebensqualität ist damit **nicht belegt**.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

In der Brentuximab Vedotin plus AVD-Gruppe wurden im Vergleich zur ABVD-Gruppe mehr schwere (Relatives Risiko: 1,23 [95 %-KI: 1,14; 1,34], $p < 0,0001$) und schwerwiegende (Relatives Risiko: 1,45 [95 %-KI: 1,20; 1,77, $p = 0,00014$] unerwünschte Ereignisse, jedoch weniger Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (Relatives Risiko: 0,65 [95 %-KI: 0,45; 0,93], $p = 0,01651$) beobachtet. Unter der Behandlung verstarben 5 Brentuximab Vedotin-Patienten und 8 ABVD-Patienten (Relatives Risiko: 0,61 [95 %-KI: 0,20; 1,85], $p = 0,3757$).

Die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen des SMQ interstitielle Lungenerkrankungen war mit Brentuximab Vedotin plus AVD signifikant geringer als mit ABVD (Relatives Risiko: 0,29 [95 %-KI: 0,13; 0,63], $p=0,000846$). Dagegen wurden im Brentuximab Vedotin plus AVD-Arm signifikant häufiger unerwünschte Ereignisse der PT Neutropenie (Relatives Risiko: 1,30 [95 %-KI: 1,17; 1,45], $p<0,0001$), der PT febrile Neutropenie (Relatives Risiko: 2,23 [95 %-KI: 1,53; 3,23], $p=0,000013$) sowie des SMQ periphere Neuropathie (Relatives Risiko: 1,67 [95 %-KI: 1,46; 1,91], $p<0,0001$) beobachtet.

Die in der ADCETRIS[®]-Fachinformation empfohlene primäre G-CSF-Prophylaxe verbesserte die Verträglichkeit der Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD deutlich (Tabelle 4-89) (5). Aufgrund der Nichtanwendung der G-CSF-Prophylaxe während des überwiegenden Teils der ECHELON-1 Studie stellen die Ergebnisse der Studie eine Überschätzung der Nebenwirkungen im Vergleich zum Versorgungsalltag dar, in dem von einer Anwendung der G-CSF-Prophylaxe gemäß Fachinformation („Eine Primärprophylaxe mit Wachstumsfaktoren (G-CSF) wird bei allen Patienten mit bislang unbehandeltem HL, die eine Kombinationstherapie erhalten, ab der ersten Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).“) auszugehen ist (5).

Die höheren Raten (reversibler) schwerer und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse während der Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD stellen einen nur vorübergehenden Schaden dar. Der jedoch überlegene Effekt von Brentuximab Vedotin plus AVD auf die Therapieziele Heilung und Verbesserung des Gesamtüberlebens ist bei der Gesamtbeurteilung höher zu gewichten. Heilung und Überleben bedeuten lang anhaltende Vorteile für den Patienten, deren Patientenrelevanz und medizinische Bedeutung höher einzustufen ist, als reversible Nebenwirkungen. Hinzu kommt, dass Brentuximab Vedotin plus AVD keinen negativen Effekt auf den Endpunkt „Tod unter Behandlung“ hatte. Diese Einschätzung des Sicherheitsprofils von Brentuximab Vedotin plus AVD gilt auch für ältere Patienten (≥ 60 Jahre/ ≥ 65 Jahre, siehe Tabelle 4-96, Tabelle 4-97).

Fazit zur Sicherheit:

In der Gesamtschau zur Sicherheit ergibt sich aus den Daten kein neues, unerwartetes Sicherheitssignal für Brentuximab Vedotin. Mit Brentuximab Vedotin plus AVD wurden während der Therapie mehr schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beobachtet als mit der Kontrolltherapie ABVD. Diese Nebenwirkungen waren jedoch überwiegend reversibel. Dies belegen auch die Abbruchraten der Therapie, da weniger Brentuximab Vedotin plus AVD-Patienten die Behandlung wegen eines unerwünschten Ereignisses abbrechen und die Mortalität unter Behandlung vergleichbar war. Zusätzlich wurden weniger unerwünschte Ereignisse des SMQ ‘interstitielle Lungenerkrankungen‘ aber mehr unerwünschte Ereignisse der PT ‘Neutropenie‘ und der PT ‘febrile Neutropenie‘ sowie der SMQ ‘periphere Neuropathie‘ beobachtet. Die höheren Raten reversibler unerwünschter Ereignisse stellen nur eine vorübergehende Beeinträchtigung während der Therapie dar. Außerdem sind die Nebenwirkungen der Therapie von Brentuximab Vedotin in Relation zur kurativen Zielsetzung und der erreichten Halbierung des Mortalitätsrisikos und der Reduktion des Risikos für ein Wiederauftreten der Erkrankung zu setzen. Daher werden die höheren

Raten unerwünschter Ereignisse aufgrund ihrer Reversibilität und Behandelbarkeit im Vergleich zur größeren Effektivität und den höheren Heilungschancen mit Brentuximab Vedotin plus AVD als nicht klinisch relevant eingestuft.

Ein **Zusatznutzen/Schaden** für die Endpunktkategorie Sicherheit ist damit **nicht belegt**.

Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens

Diese Bewertung basiert auf der in der Zulassungsstudie ECHELON-1 gezeigten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der Vergleichstherapie ABVD aufgrund einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des Überlebens und einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch Reduktion schwerwiegender Ereignisse und Vermeidung von Zweitlinientherapien (Endpunkte: Therapieversagen, PFS gemäß Prüfarztbeurteilung, krankheitsfreies Überleben, Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie exklusive Bestrahlung, Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie). Die Ergebnisse dieser Endpunkte demonstrieren die Verbesserung der Heilungschancen von HL-Patienten durch eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin plus AVD im Vergleich zu ABVD. Demgegenüber stehen während der Behandlungsphase eine reversible Verstärkung der Symptomatik, eine vorübergehende Verschlechterung der Lebensqualität und eine höhere Rate unerwünschter Ereignisse mit Brentuximab Vedotin plus AVD unter der Therapie. Die positiven Effekte überwiegen jedoch die negativen Effekte bei Weitem, da die negativen Effekte aufgrund ihrer Reversibilität deutlich geringer zu gewichten sind als die höhere Effektivität in Bezug auf das Therapieziel Heilung. Die Ergebnisse zeigen, dass Brentuximab Vedotin plus AVD die Heilungschancen von Stadium IV-HL-Patienten im Vergleich zu ABVD deutlich verbessert.

In der Gesamtschau ergibt sich daraus für Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD)“ ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-109: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD)	Gering

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im

betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Titel (mit Registereinträgen)	Datenquellen
C25003 (ECHELON-1)	A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of A+AVD Versus ABVD as Frontline Therapy in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma ClinicalTrials.gov: NCT01712490, verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01712490 EU- CTR: EudraCT number 2011-005450-60, verfügbar unter https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-005450-60 PharmNet.Bund: Kein Eintrag WHO ICTRP: NCT01712490, verfügbar unter http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01712490	Publikation: (1) Studienberichte: (15, 39) Registereinträge: (36-38)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.* 2018;378(4):331-44.
2. Europäisches Parlament und Rat. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.1.2000, S. 1). Geändert durch Verordnung (EG) Nr. 596/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009. Amtsblatt der Europäischen Union. 2009:1-10.
3. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report; Adcetris (monoclonal antibody against human CD30 covalently linked to the cytotoxin monomethylauristatin E) Treatment of Hodgkin lymphoma EU/3/08/596 (EMA/OD/073/08) vom 06.02.2019. 2019. p. 1-8.
4. juris GmbH, Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für

Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenv) [online], zuletzt geändert am 4.5.2017 2017. 2324-8]. Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html> (letzter Zugriff am 04.02.2019).

5. Takeda GmbH. Fachinformation ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2019. 2019.

6. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Version 5.0; Stand: 10.07.2017. 2017. Available from: www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf (Zugriff am 26.09.2017).

7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert am 1. November 2018, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 17.01.2019 B4, in Kraft getreten am 18. Januar 2019. 2019a. p. 1-250.

8. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c332.

9. Millennium Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol C25003 Amendment 7 - Brentuximab vedotin - A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of A+AVD Versus ABVD as Frontline Therapy in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. 2015a March 2. Report No.

10. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):579-86.

11. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*. 2006;94(4):451-5.

12. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE. In: Higgins JPTGS, editor. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 ed: The Cochrane Collaboration; 2011.

13. Millennium Pharmaceuticals Inc. Statistical Analysis Plan - Clinical Study Protocol C25003 - Brentuximab vedotin - A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of A+AVD Versus ABVD as Frontline Therapy in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. 2015b March 10. Report No.

14. Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG. Zusatzanalysen Studie ECHELON-1. 2018.

15. Millennium Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report C25003 BODY - A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of A+AVD Versus ABVD as Frontline Therapy in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. 2017a June 12. Report No.

16. IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pertuzumab (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, IQWiG-Berichte - Nr. 669 2018. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2480/2018-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pertuzumab-D-363.pdf, letzter Zugriff 17.11.2018.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet: Brustkrebs, adjuvante Behandlung) 2018a [cited 2018 28.12.]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5503/2018-12-20_AM-RL-XII_Pertuzumab_D-363_TrG.pdf, letzter Zugriff: 28.12.2018.

18. Fuchs M, Greil R, Lohri A, Engert A. Hodgkin Lymphom - onkopedia leitlinien 2018. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@view/html/index.html>, letzter Zugriff 29.01.2018.
19. AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten; Langversion 2.0, Juni 2018 AWMF Registernummer: 018/029 2018. Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Hodgkin/Version_2/LL_Hodgkin_Lymphom_Langversion_2.0.pdf (Zugriff am 13.07.2018).
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. PET; PET/CT zur Unterstützung von Therapieentscheidungen bei Krebserkrankungen – Weitere Einsatzbereiche werden Krankenkassenleistung 2018b [cited 2018 June 20]. Available from: <https://www.g-ba.de/institution/presse/pressemittelungen/751/>, letzter Zugriff 20.06.2018.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Positronenemissionstomographie (PET); PET/Computertomographie (CT) zum initialen Staging bei Hodgkin-Lymphomen 2018c. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3529/> letzter Zugriff 18.01.2019.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sofosbuvir 2014 [cited 2018 June, 19th]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2899/2014-07-17_AM-RL-XII_Sofosbuvir_2014-02-01-D-091_TrG.pdf; letzter Zugriff: 19.06.2018.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Gemtuzumab Ozogamicin 2019b [cited 2019 February 21]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5585/2019-02-21_AM-RL-XII_Gemtuzumab-Ozogamicin_D-380_TrG.pdf, letzter Zugriff 21.02.2019.
24. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-68.
25. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet.* 2012;379(9828):1791-9.
26. Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CC, Pitella FA, Delbeke D, Izaki M, et al. 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. *J Nucl Med.* 2010;51(9):1337-43.
27. Barnes JA, LaCasce AS, Zukotynski K, Israel D, Feng Y, Neuberger D, et al. End-of-treatment but not interim PET scan predicts outcome in nonbulky limited-stage Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2011;22(4):910-5.
28. European Medicines Agency. ADCETRIS - Minutes of Discussion Meeting with Scientific Advice Working Party (SWAP) to Discuss Front Line Hodgkin's Lymphoma Study. 1 February 2012. 2012. p. 1-3.

29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-090. 2017a. p. 1-15.
30. Kobe C, Dietlein M, Franklin J, Markova J, Lohri A, Amthauer H, et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2008;112(10):3989-94.
31. Borchmann P, Haverkamp H, Diehl V, Cerny T, Markova J, Ho AD, et al. Eight Cycles of Escalated-Dose BEACOPP Compared With Four Cycles of Escalated-Dose BEACOPP Followed by Four Cycles of Baseline-Dose BEACOPP With or Without Radiotherapy in Patients With Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the HD12 Trial of the German Hodgkin Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(32):4234-42.
32. EORTC. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual, third edition 2001. 2001 [cited 2018 June 21]. Available from: <https://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>, letzter Zugriff 21.06.2018.
33. van Reenen M, Oppe M. EQ-5D-3L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument, April 2015, Version 5.1 2015. Available from: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf; letzter Zugriff 19.06.2018.
34. National Institut of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 (v4.03: June 14, 2010) 2010. Available from: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf; letzter Zugriff: 30.05.2017.
35. Ramchandren R, Advani RH, Ansell SM, Bartlett NL, Chen R, Connors JM, et al. Brentuximab Vedotin Plus Chemotherapy in North American Patients with Newly Diagnosed Stage III or IV Hodgkin Lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2019.
36. ClinicalTrials.gov. A Frontline Therapy Trial in Participants With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma, NCT01712490 2019 [cited 2019 22.01.]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01712490> (letzter Zugriff 22.01.2019).
37. EU Clinical Trials Register (EudraCT). EudraCT number 2011-005450-60. A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of A+AVD Versus ABVD as Frontline Therapy in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma 2019. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-005450-60> (letzter Zugriff 22.01.2019).
38. International Clinical Trials Registry Platform. NCT01712490, Phase 3 Frontline Therapy Trial in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma 2019. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01712490> (letzter Zugriff 22.01.2019).
39. Millennium Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report C25003; 15.0 end-of-text tables and figures - A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of A+AVD Versus ABVD as Frontline Therapy in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. 2017b August 28. Report No.
40. Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018.
41. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Hodgkin Lymphoma - Version 3.2018 - April 16, 2018. 2018. Available from: www.nccn.org.

42. Almac Group. Interactive Response Technology (IRT)- IXRS®3 2018. Available from: <https://www.almacgroup.com/clinical-technologies/ixrs3-interactive-response-technology/>; letzter Zugriff 28.01.2018.
43. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leukemia & lymphoma*. 2009;50(8):1257-60.
44. German Hodgkin Study Group. Das Hodgkin Lymphom 2018 [cited 2018 April, 6]. Available from: <https://www.ghsg.org>. Zugriff am 06. 04.2018.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom nach vorheriger Chemotherapie) 2017b [cited 2018 June 21]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4190/2017-02-02_AM-RL-XII_Pembrolizumab_D-251_TrG.pdf, letzter Zugriff 21.06.2018.
46. Millennium Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol C25003 Original - Brentuximab vedotin - A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of A+AVD Versus ABVD as Frontline Therapy in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. 2012a March 29. Report No.
47. Millennium Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol C25003 Amendment 5 - Brentuximab vedotin - A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of A+AVD Versus ABVD as Frontline Therapy in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. 2014a February 6. Report No.
48. Millennium Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol C25003 Amendment 6 - Brentuximab vedotin - A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of A+AVD Versus ABVD as Frontline Therapy in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. 2014b May 27. Report No.
49. Millennium Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol C25003 Amendment 1 - Brentuximab vedotin - A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of A+AVD Versus ABVD as Frontline Therapy in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. 2012b May 14. Report No.
50. Millennium Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol C25003 Amendment 2 - Brentuximab vedotin - A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of A+AVD Versus ABVD as Frontline Therapy in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. 2012c June 1. Report No.
51. Millennium Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol C25003 Amendment 3 - Brentuximab vedotin - A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of A+AVD Versus ABVD as Frontline Therapy in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. 2012d July 13. Report No.
52. Millennium Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Protocol C25003 Amendment 4 - Brentuximab vedotin - A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of A+AVD Versus ABVD as Frontline Therapy in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. 2012e August 3. Report No.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid®	
Datum der Suche	18.01.2019	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Keine Filter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Brentuximab*.mp.	214
2	Vedotin*.mp.	264
3	Adcetris.mp.	6
4	(SGN-35 or SGN35).mp.	6
5	(cAC10-vcMMAE or cAC10vcMMAE).mp.	0
6	(CAC10-1006 or CAC101006).mp.	0
7	(L01XC12 or 7XL5ISS668).mp.	0
8	[914088-09-8.rn.]	0
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	267
10	exp HODGKIN DISEASE/	744
11	(Hodgkin* adj1 lymphom*).mp.	3.441
12	(Hodgkin* adj1 disease*).mp.	1.891
13	(morbus adj1 hodgkin*).mp.	18
14	(Hodgkin* adj1 granuloma*).mp.	0
15	lymphogranulomatosis*.mp.	15
16	(malign* adj1 (lymphogranuloma* or granuloma*)).mp.	3
17	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	4.458
18	9 and 17	183
19	remove duplicates from 18	167

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	Ovid®	
Datum der Suche	18.01.2019	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (12) und Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (11)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Brentuximab*.mp.	790
2	Vedotin*.mp.	792
3	Adcetris.mp.	62
4	(SGN-35 or SGN35).mp.	43
5	(cAC10-vcMMAE or cAC10vcMMAE).mp.	5
6	(CAC10-1006 or CAC101006).mp.	0
7	(L01XC12 or 7XL5ISS668).mp.	1
8	914088-09-8.rn.	0
9	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	851
10	exp HODGKIN DISEASE/	33.310
11	(Hodgkin* adj1 lymphom*).mp.	43.165
12	(Hodgkin* adj1 disease*).mp.	37.049
13	(morbus adj1 hodgkin*).mp.	400
14	(Hodgkin* adj1 granuloma*).mp.	46
15	lymphogranulomatosis*.mp.	1.917
16	(malign* adj1 (lymphogranuloma* or granuloma*)).mp.	781
17	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	70.562
18	9 and 17	502
19	randomized controlled trial.pt.	474.939
20	controlled clinical trial.pt.	92.880
21	randomized.ab.	432.213
22	placebo.ab.	194.773
23	clinical trials as topic.sh.	185.781
24	randomly.ab.	303.874
25	trial.ti.	192.988
26	19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	1.193.336
27	exp animals/ not humans.sh.	4.538.357
28	26 not 27	1.097.656
29	randomized controlled trial.pt.	474.939
30	randomized.mp.	770.360

31	placebo*.mp.	215.284
32	29 or 30 or 31	841.168
33	18 and 28	79
34	18 and 32	38
35	33 or 34	83
36	limit 35 to (english or german)	79

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	Ovid®	
Datum der Suche	18.01.2019	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (11)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp brentuximab vedotin/	2.713
2	Brentuximab*.mp.	2.943
3	Vedotin*.mp.	3.326
4	Adcetris.mp.	470
5	(SGN-35 or SGN35).mp.	338
6	(cAC10-vcMMAE or cAC10vcMMAE).mp.	38
7	(CAC10-1006 or CAC101006).mp.	0
8	(L01XC12 or 7XL5ISS668).mp.	0
9	914088-09-8.rn.	2.237
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	3.549
11	exp classical Hodgkin lymphoma/	3.582
12	exp Hodgkin disease/	48.802
13	(Hodgkin* adj1 lymphom*).mp.	66.077
14	(Hodgkin* adj1 disease*).mp.	49.213
15	(morbus adj1 hodgkin*).mp.	405
16	(Hodgkin* adj1 granuloma*).mp.	21
17	lymphogranulomatosis*.mp.	1.058
18	(malign* adj1 (lymphogranuloma* or granuloma*)).mp.	247
19	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	95.805
20	10 and 19	1.967
21	random*.tw.	1.371.306
22	placebo*.mp.	425.825
23	double-blind*.tw.	194.300
24	21 or 22 or 23	1.616.117
25	20 and 24	195
26	25 not Medline.cr.	195
27	limit 26 to (english or german)	195
28	remove duplicates from 27	122

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	15.01.2019
Suchstrategie	(BRENTUXIMAB VEDOTIN) OR BRENTUXIMAB OR VEDOTIN OR ADCETRIS OR SGN-35 OR SGN35 OR cAC10-vcMMAE OR cAC10vcMMAE OR CAC10-1006 OR CAC101006 OR L01XC12 OR 7XL5ISS668 OR 914088-09-8 [Other Terms]
Treffer	195

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	15.01.2019
Suchstrategie	(BRENTUXIMAB VEDOTIN) OR BRENTUXIMAB OR VEDOTIN OR ADCETRIS OR SGN-35 OR SGN35 OR cAC10-vcMMAE OR cAC10vcMMAE OR CAC10-1006 OR CAC101006 OR L01XC12 OR 7XL5ISS668 OR 914088-09-8 [SearchTerm]
Treffer	61

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	15.01.2019
Suchstrategie	BRENTUXIMAB VEDOTIN OR BRENTUXIMAB OR VEDOTIN OR ADCETRIS OR SGN-35 OR SGN35 OR cAC10-vcMMAE OR cAC10vcMMAE OR CAC10-1006 OR CAC101006 OR L01XC12 OR 7XL5ISS668 OR 914088-09-8 [SearchTerm]
Treffer	200

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	15.01.2019
Suchstrategie^a	Suche 1: BRENTUXIMAB VEDOTIN OR BRENTUXIMAB OR VEDOTIN OR ADCETRIS OR SGN-35 OR SGN35 [Textfelder] Suche 2: BRENTUXIMAB VEDOTIN OR BRENTUXIMAB OR VEDOTIN OR ADCETRIS OR SGN-35 OR SGN35 [Title] Suche 3: BRENTUXIMAB VEDOTIN OR BRENTUXIMAB OR VEDOTIN OR ADCETRIS OR SGN-35 OR SGN35 [Active Substance] Suche 4: BRENTUXIMAB VEDOTIN OR BRENTUXIMAB OR VEDOTIN OR ADCETRIS OR SGN-35 OR SGN35 [Product name/code]
Treffer	24 (insgesamt nach Ausschluss der Duplikate aus allen vier Suchen)
a: Zu Beginn der Studienregistersuche wurde für Brentuximab Vedotin und die entsprechenden Synonyme ADCETRIS®, SGN-35, cAC10-vcMMAE, CAC10-1006, 914088-09-8, L01XC12, 7XL5ISS668 einzeln eine Suche im Studienregister durchgeführt. Da für cAC10-vcMMAE, CAC10-1006, 914088-09-8, L01XC12, 7XL5ISS668 keine Treffer identifiziert wurden, wurden diese Synonyme für die weitere Suche im vorliegenden Studienregister ausgeschlossen.	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund ^a
1	Anonymous. Brentuximab vedotin plus AVD for non-bulky limited stage classical hodgkin lymphoma: a phase 2 trial. Clinical advances in hematology & oncology. 2015;13(8 Supplement 9):17.	A7
2	ClinicalTrials.gov. Phase 3 Frontline Therapy Trial in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma (NCT01712490). 2012.	A7
3	Sureda A, Connors JM, Younes A, Gallamini A, Ansell SM, Kim WS, et al. Serum SCD30 and tarc do not correlate with PET-based response assessment in patients (PTS) with stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (CHL): Phase 3 ECHELON-1 study of brentuximab vedotin plus chemotherapy vs chemotherapy alone. HemaSphere. 2018;2(Supplement 1):35-6.	A7
4	Hutchings M, Radford J, Gallamini A, Illes A, Sureda A, Connors JM, et al. Brentuximab vedotin plus chemotherapy in patients with high-risk advanced-stage classical Hodgkin lymphoma (CHL): Results of prespecified sub-group analyses from the ECHELON-1 study. HemaSphere. 2018;2(Supplement 1):34-5.	A7
5	Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Center M, et al. Brentuximab vedotin plus doxorubicin, vinblastine, dacarbazine (A+AVD) as frontline therapy demonstrates superior modified progression-free survival versus ABVD in patients with previously untreated stage III or IV hodgkin lymphoma (HL): The phase 3 echelon-1 study. Blood. 2017;130(Supplement 1).	A7
6	Anonymous. Brentuximab vedotin plus AVD for non-bulky limited stage classical hodgkin lymphoma: A phase 2 trial. Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2015;13(8 Supplement 9):17-8.	A7
7	Errico A. AETHERA-brentuximab wings its way as new standard of care in HL. Nature Reviews Clinical Oncology. 2015;12(6):312.	A7
8	Ansell SM, Younes A, Connors JM, Gallamini A, Kim WS, Friedberg JW, et al. Phase 3 study of brentuximab vedotin plus doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine (A+AVD) versus doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) as front-line treatment for advanced classical Hodgkin lymphoma (HL): Echelon-1 study. Journal of Clinical Oncology. 2014;32(15 SUPPL. 1).	A7
9	Radford J, Younes A, Ansell SM, Gallamini A, Kim WS, Feldman TA, et al. Phase 3 study of brentuximab vedotin plus doxorubicin, vinblastine and dacarbazine (A+AVD) vs doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine (ABVD) as front-line treatment for advanced classical Hodgkin Lymphoma (HL): The echelon-1 study. Haematologica. 2013;98(SUPPL. 2):6-7.	A7

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund ^a
10	Connors JM, Ansell SM, Gallamini A, Kim WS, Younes A, Feldman TA, et al. Phase 3 study of brentuximab vedotin plus doxorubicin, vinblastine and dacarbazine (A+AVD) vs doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine (ABVD) as frontline treatment for advanced stage classical hodgkin lymphoma (CHL). The echelon-1 study. Hematological Oncology. 2013;31(SUPPL. 1):278.	A7
11	Younes A, Radford J, Ansell SM, Gallamini A, Kim WS, Feldman TA, et al. Phase III study of brentuximab vedotin plus doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine (A+AVD) versus doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) as front-line treatment for advanced classical Hodgkin lymphoma (HL). Journal of Clinical Oncology. 2013;31(15 SUPPL. 1).	A7

a: Die Codierung der Ausschlussgründe ist in Tabelle 4-3 beschrieben.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund ^a
<i>ClinicalTrials.GOV^b</i>			
1	NCT02951117	AbbVie. 2017 Jun 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Venetoclax and ABBV-838 Combination Therapy With Dexamethasone in Participants With Multiple Myeloma Whose Cancer Has Come Back or Had No Response to Recent Cancer Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951117	A1
2	NCT03539536	AbbVie. 2019 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Study of Telisotuzumab Vedotin (ABBV-399) in Subjects With Previously Treated c-Met+ Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03539536	A1
3	NCT01994850	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. 2017 Jul 6. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Study Of Brentuximab Vedotin In Combination With Multi-Agent Chemotherapy As Front-Line Treatment In Patients With CD30 Positive Primary Mediastinal Large B-Cell, Diffuse Large B-Cell, And Grey Zone Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994850	A2
4	NCT03233347	Academic and Community Cancer Research United National Cancer Institute (NCI). 2018 Okt 15. ClinicalTrials.gov: Doxorubicin Hydrochloride, Vinblastine, Dacarbazine, Brentuximab Vedotin, and Nivolumab in Treating Patients With Stage I-II Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233347	A1
5	NCT02758717	Academic and Community Cancer Research United National Cancer Institute (NCI). 2019 Jan 14. ClinicalTrials.gov: Nivolumab and Brentuximab Vedotin in Treating Older Patients With Untreated Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758717	A2
6	NCT02169505	Anderson Cancer Center. 2018 Jan 16. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin in High-Risk CD30+ Lymphoma Post Allogeneic Stem Cell Transplantation (AlloSCT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169505	A2
7	NCT03205891	Anderson Cancer Center. 2018 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Study of Brentuximab Vedotin Plus TAK228 for Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma, Anaplastic Large Cell Lymphoma and Other CD30+Peripheral T-Cell Lymphomas.	A2

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund ^a
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205891	
8	NCT02096042	Anderson Cancer Center Seattle Genetics I. 2017 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Phase I/II - Brentuximab/5-Azacytidine in Acute Myeloid Leukemia (AML). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02096042	A1
9	NCT01352520	Anderson Cancer Center Seattle Genetics I. 2018 Aug 6. ClinicalTrials.gov: SGN-35 in CD30-positive Lymphoproliferative Disorders (ALCL), Mycosis Fungoides (MF), and Extensive Lymphomatoid Papulosis (LyP). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01352520	A1
10	NCT03007030	Anderson Cancer Center Seattle Genetics I. 2018 Dez 25. ClinicalTrials.gov: Trial of Adcetris in CD30+ Malignant Mesothelioma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03007030	A1
11	NCT02462538	Arbeitsgemeinschaft mT. 2019 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin and Imatinib in Patients With Relapsed or Refractory ALK+ ALCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02462538	A1
12	NCT02610062	Astellas Pharma Global Development IAPI. 2018 Nov 22. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Escalating Doses of AGS67E Given as Monotherapy in Subjects With Acute Myeloid Leukemia (AML). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02610062	A1
13	NCT02175433	Astellas Pharma Global Development IAPI. 2018 Okt 15. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Escalating Doses of AGS67E Given as Monotherapy in Subjects With Refractory or Relapsed Lymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02175433	A1
14	NCT03219333	Astellas Pharma Global Development ISGI-API. 2019 Jan 4. ClinicalTrials.gov: A Study of Enfortumab Vedotin for Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Bladder Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03219333	A1
15	NCT03288545	Astellas Pharma Global Development ISGI-API. 2018 Nov 20. ClinicalTrials.gov: A Study of Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab and/or Chemotherapy for Patients With Urothelial Bladder Cancer (EV-103). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288545	A1
16	NCT02091999	Astellas Pharma Global Development ISGI-API. 2018 Okt 18. ClinicalTrials.gov: A Study of Escalating Doses of ASG-22CE Given as Monotherapy in Subjects With Metastatic Urothelial Cancer and Other Malignant Solid Tumors That Express Nectin-4. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02091999	A1
17	NCT03474107	Astellas Pharma Global Development ISGI-API. 2019 Jan 9. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Enfortumab Vedotin Versus (vs) Chemotherapy in Subjects With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474107	A1
18	NCT01963052	Astellas Pharma Global Development ISGI-API. 2018 Aug 28. ClinicalTrials.gov: ASG-15ME is a Study of Escalating Doses of AGS15E Given as Monotherapy in Subjects With Metastatic	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund ^a
		Urothelial Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01963052	
19	NCT03070990	Astellas Pharma Inc Seattle Genetics I. 2018 Sep 20. ClinicalTrials.gov: A Study of Enfortumab Vedotin in Japanese Subjects With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070990	A1
20	NCT03409432	Basem William, NCI, OSUCCC. 2018 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin and Lenalidomide in Treating Patients With Stage IB-IVB Relapsed or Refractory T-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409432	A1
21	NCT00284804	Bristol-Myers S. 2015 Okt 12. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of MDX-060 in Subjects With Relapsed or Refractory Hodgkin's Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00284804	A2
22	NCT02927769	Bristol-Myers Squibb Seattle Genetics I. 2019 Jan 1. ClinicalTrials.gov: A Study of Nivolumab Plus Brentuximab Vedotin in Patients Between 5 and 30 Years Old, With Hodgkin's Lymphoma (cHL), Relapsed or Refractory From First Line Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927769	A2
23	NCT02581631	Bristol-Myers Squibb Seattle Genetics I. 2018 Sep 25. ClinicalTrials.gov: An Investigational Immuno-therapy Safety and Effectiveness Study of Nivolumab in Combination With Brentuximab Vedotin to Treat Non-Hodgkin Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581631	A1
24	NCT03138499	Bristol-Myers Squibb Seattle Genetics IOPCL. 2018 Nov 20. ClinicalTrials.gov: A Study of Nivolumab Plus Brentuximab Vedotin Versus Brentuximab Vedotin Alone in Patients With Advanced Stage Classical Hodgkin Lymphoma, Who Are Relapsed/ Refractory or Who Are Not Eligible for Autologous Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138499	A2
25	NCT02302339	Celldex T. 2018 Okt 18. ClinicalTrials.gov: A Study of Glembatumumab Vedotin as Monotherapy or in Combination With Immunotherapies in Patients With Advanced Melanoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302339	A1
26	NCT03067935	Celldex T. 2018 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Individual Patient Expanded Access-Glembatumumab Vedotin. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067935	A1
27	NCT01997333	Celldex T. 2018 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Study of Glembatumumab Vedotin (CDX-011) in Patients With Metastatic, gpNMB Over-Expressing, Triple Negative Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01997333	A1
28	NCT02467946	Centre Antoine Lacassagne Millennium: The Takeda Oncology Company. 2018 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Hodgkin Lymphoma Treatment With Adcetris and Levact in the Old Patient. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02467946	A2
29	NCT03373305	City of Hope Medical Center. 2018 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-Cell Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03373305	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund ^a
30	NCT03113500	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2018 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Patients With CD30-Positive Peripheral T-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03113500	A1
31	NCT03712202	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2018 Dez 20. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin and Nivolumab in Treating Participants With Early Stage Classic Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03712202	A1
32	NCT01393717	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2018 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin Before Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393717	A1
33	NCT03013933	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2018 Okt 24. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin, Cyclosporine, and Verapamil in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03013933	A1
34	NCT03057795	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2018 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Nivolumab and Brentuximab Vedotin After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory High-Risk Classical Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057795	A1
35	NCT01476839	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2018 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Radiolabeled Monoclonal Antibody Therapy and Combination Chemotherapy Before Stem Cell Transplant in Treating Patients With Primary Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476839	A1
36	NCT02744612	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI) Pharmacocyclics LLC.. 2018 Dez 27. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744612	A1
37	NCT02689219	Costantine Albany Indiana University. 2018 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin in Relapsed/Refractory Germ Cell Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689219	A1
38	NCT02588651	Deepa Jagadeesh Case Comprehensive Cancer Center. 2018 Nov 5. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Single Agent Brentuximab Vedotin in Relapsed/Refractory CD30 Low (<10%) Mature T Cell Lymphoma (TCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588651	A1
39	NCT02780011	Eric Bernicker MMPITMHS. 2018 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Alisertib (MLN8237) and Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory CD30-Positive Lymphomas and Solid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780011	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund ^a
40	NCT03517137	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2018 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Very Early PET-response Adapted Targeted Therapy for Advanced Hodgkin Lymphoma: a Single -Arm Phase II Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03517137	A2
41	NCT03474133	Federal Research Institute of Pediatric Hematology OaI. 2018 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin as Alternative to the Autologous Stem Cell Transplantation in Relapsed and Refractory Classical Hodgkin's Lymphoma (BASALT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474133	A1
42	NCT02423291	Fondazione Italiana Linfomi ONLU. 2017 Jun 26. ClinicalTrials.gov: A Study of SGN-35 (Brentuximab Vedotin) of Patients With Relapsed or Refractory PMLBCL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02423291	A1
43	NCT02499627	Fondazione Italiana Linfomi ONLU. 2018 Dez 14. ClinicalTrials.gov: Bendamustine Plus Brentuximab Vedotin in HL and CD30+ PTCL in First Salvage Setting. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499627	A1
44	NCT02244021	Fondazione Italiana Linfomi ONLU. 2018 Feb 9. ClinicalTrials.gov: BRENTUXIMAB VEDOTIN as Pre-ASCT Induction Therapy in R/R HL Patients Non Responding to IGEV. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02244021	A2
45	NCT02227433	Fondazione Italiana Linfomi ONLU. 2018 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin in the Elderly Hodgkin Lymphoma Patients at First Relapse or With Primary Refractory Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227433	A2
46	NCT02497131	Fondazione Italiana Linfomi ONLU. 2018 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Study on the Role of Brentuximab Vedotin as Single Agent in the Treatment of Relapsed/Refractory CD30+ PTCL Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02497131	A1
47	NCT01851200	Fondazione Michelangelo Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori MMPI. 2018 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin (SGN-35) as Salvage Treatment for CD30-positive Germ Cell Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01851200	A1
48	NCT02616965	Fox Chase Cancer Center Seattle Genetics ICC. 2018 Feb 23. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Feasibility of Romidepsin Combined With Brentuximab Vedotin in Cutaneous T-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616965	A1
49	NCT01620229	Fred Hutchinson Cancer Research Center Seattle Genetics INCI. 2014 Apr 21. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin After Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620229	A2
50	NCT01616680	Fred Hutchinson Cancer Research Center/University of Washington Cancer Consortium National Cancer Institute (NCI) Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2013 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Steroid-Resistant Acute Graft-Versus-Host Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01616680	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund ^a
51	NCT01469793	Genentech I. 2017 Jan 10. ClinicalTrials.gov: A Study of DMOT4039A in Participants With Unresectable Pancreatic or Platinum-Resistant Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01469793	A1
52	NCT01290549	Genentech I. 2017 Jun 16. ClinicalTrials.gov: A Study of Escalating Doses of Polatuzumab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkins Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia and Polatuzumab Vedotin in Combination With Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkins Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01290549	A1
53	NCT01691898	Genentech I. 2018 Okt 29. ClinicalTrials.gov: A Study of Pinatuzumab Vedotin (DCDT2980S) Combined With Rituximab or Polatuzumab Vedotin (DCDS4501A) Combined With Rituximab or Obinutuzumab in Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691898	A1
54	NCT01992653	Genentech I. 2018 Okt 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Polatuzumab Vedotin in Combination With Rituximab or Obinutuzumab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone in Participants With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01992653	A1
55	NCT01363947	Genentech I. 2017 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Safety and Pharmacokinetics of Escalating Doses of DNIB0600A in Participants With Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Platinum Resistant Ovarian Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01363947	A1
56	NCT02552121	Genmab. 2018 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Tisotumab Vedotin (HuMax τ -TF-ADC) Safety Study in Patients With Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02552121	A1
57	NCT03245736	Genmab. 2018 Okt 18. ClinicalTrials.gov: Tisotumab Vedotin Continued Treatment in Patients With Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03245736	A1
58	NCT02001623	Genmab Seattle Genetics I. 2018 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Tisotumab Vedotin (HuMax [®] -TF-ADC) Safety Study in Patients With Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02001623	A1
59	NCT03438396	Genmab Seattle Genetics Inc., ENGOT, BGOG, GOG. 2019 Jan 9. ClinicalTrials.gov: A Trial of Tisotumab Vedotin in Cervical Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03438396	A1
60	NCT03786081	Genmab Seattle Genetics Inc., ENGOT, BGOG, GOG, MS&DC. 2019 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Tisotumab Vedotin in Combination With Other Cancer Agents in Subjects With Cervical Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03786081	A1
61	NCT02243436	Grupo Español dL. 2018 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin in Pre-transplant Induction and Consolidation for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02243436	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund ^a
62	NCT03576378	Grupo Español dL. 2018 Jul 6. ClinicalTrials.gov: BrEPEM-LH-22017 for Older Patients With Untreated Hodgkin Lymphoma (HL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03576378	A2
63	NCT03703050	Gustave Roussy CCGP. 2018 Okt 11. ClinicalTrials.gov: Phase II Trial of Nivolumab for Pediatric and Adult Relapsing/Refractory ALK+ Anaplastic Large Cell Lymphoma, for Evaluation of Response in Patients With Progressive Disease (Cohort 1) or as Consolidative Immunotherapy in Patients in Complete Remission After Relapse (Cohort 2). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03703050	A1
64	NCT03677141	Hoffmann-La R. 2019 Jan 3. ClinicalTrials.gov: A Phase Ib/II Study Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Mosunetuzumab (BTCT4465A) in Combination With CHOP or CHP-Polatuzumab Vedotin in Participants With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03677141	A1
65	NCT03274492	Hoffmann-La R. 2018 Dez 19. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing the Efficacy and Safety of Polatuzumab Vedotin With Rituximab-Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (R-CHP) Versus Rituximab-Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP) in Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03274492	A1
66	NCT02729896	Hoffmann-La R. 2018 Nov 6. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating Safety and Efficacy of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin (Pola), and Atezolizumab (Atezo) in Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab, Atezo, and Pola in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729896	A1
67	NCT02453087	Hoffmann-La R. 2018 Dez 20. ClinicalTrials.gov: A Study of Escalating Doses of DCDS0780A in Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453087	A1
68	NCT02600897	Hoffmann-La R. 2019 Jan 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin, and Lenalidomide in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab in Combination With Polatuzumab Vedotin and Lenalidomide in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600897	A1
69	NCT02611323	Hoffmann-La R. 2019 Jan 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Obinutuzumab, Rituximab, Polatuzumab Vedotin, and Venetoclax in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) or Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611323	A1
70	NCT02257567	Hoffmann-La R. 2019 Jan 7. ClinicalTrials.gov: A Study of Polatuzumab Vedotin (DCDS4501A) in Combination With Rituximab or Obinutuzumab Plus Bendamustine in Participants With Relapsed or Refractory Follicular or Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257567	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund ^a
71	NCT03671018	Hoffmann-La R. 2019 Jan 11. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Mosunetuzumab (BTCT4465A) in Combination With Polatuzumab Vedotin in B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03671018	A1
72	NCT03664323	Hospices Civils dL. 2018 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Anti-PD-1 and Chemotherapy for R/R Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03664323	A1
73	NCT03217643	Imagine Institute. 2018 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: CHP-BV Followed by Consolidation With High-dose Therapy / ASCT as Frontline Treatment of Patients With EATL Type 1. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217643	A1
74	NCT01807598	Jason Robert Gotlib National Cancer Institute (NCI) Stanford University. 2018 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Advanced Systemic Mastocytosis or Mast Cell Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807598	A1
75	NCT03527628	King Abdullah International Medical Research Center. 2018 Mai 17. ClinicalTrials.gov: OPTmizing Advanced Stage HodgkIn LymphoMa patIentS Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03527628	A2
76	NCT03198689	Lawson Health Research Institute Seattle Genetics I. 2018 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03198689	A1
77	NCT01671813	Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Seattle Genetics I. 2013 Jul 25. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin in CD30 Positive Epstein Barr Virus (EBV) Positive DLBCL of Elderly. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01671813	A1
78	NCT01841021	Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Seattle Genetics I. 2017 Jan 19. ClinicalTrials.gov: Pilot Study of Brentuximab Vedotin in Relapsed/Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma Expressing CD30. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841021	A1
79	NCT02280993	Marjolein Spiering Millennium: The Takeda Oncology Company Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam (AMC-UvA). 2018 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Phase I/II Feasibility Study Combining Brentuximab Vedotin With Second Line Salvage Chemotherapy (DHAP) in Hodgkin Lymphoma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280993	A1
80	NCT02988843	Masonic Cancer Center UoM. 2018 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Study of Brentuximab Vedotin And Bevacizumab In Refractory CD-30 Positive Germ Cell Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02988843	A1
81	NCT01830777	Massachusetts General Hospital. 2018 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin + Re-induction Chemotherapy for AML. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01830777	A1
82	NCT01534078	Massachusetts General Hospital Beth Israel Deaconess Medical Center Dana-Farber Cancer Institute. 2018 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin Plus AVD in Limited-	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund ^a
		stage Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534078	
83	NCT02505269	Massachusetts General Hospital Seattle Genetics I. 2018 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin Plus AD in Non-bulky Limited Stage Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02505269	A1
84	NCT01940796	Massachusetts General Hospital Seattle Genetics I. 2018 Jul 25. ClinicalTrials.gov: Phase I Trial of Brentuximab Vedotin for Refractory Chronic Graft-vs.-Host Disease (GVHD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940796	A1
85	NCT01596218	Massachusetts General Hospital Seattle Genetics IDCI. 2018 Jul 25. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin for Steroid Refractory GvHD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01596218	A1
86	NCT02254239	Mayo Clinic National Cancer Institute (. 2018 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Everolimus and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02254239	A2
87	NCT02429375	Memorial Sloan Kettering Cancer Center MethylGene Inc.. 2018 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Mocetinostat (MGCD0103) Plus Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429375	A1
88	NCT03587844	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Seattle Genetics I. 2018 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Dosing of Brentuximab Vedotin for Mycosis Fungoides Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587844	A1
89	NCT01508312	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Seattle Genetics IHU. 2018 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Transplant Eligible Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01508312	A1
90	NCT01868451	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Seattle Genetics IUoRCoHMCSU. 2018 Okt 31. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin Combined With AVD Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed Early Stage, Unfavorable Risk Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868451	A1
91	NCT02453594	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2017 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-087/KEYNOTE-087). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453594	A1
92	NCT02684292	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2018 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-204/KEYNOTE-204). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684292	A1
93	NCT01950364	Millennium Pharmaceuticals I. 2016 Mai 11. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma.	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund ^a
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01950364	
94	NCT02979522	Millennium Pharmaceuticals I. 2018 Okt 26. ClinicalTrials.gov: A Study of Brentuximab Vedotin + Adriamycin, Vinblastine, and Dacarbazine in Pediatric Participants With Advanced Stage Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02979522	A1
95	NCT01990534	Millennium Pharmaceuticals I. 2017 Mai 5. ClinicalTrials.gov: A Study of Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990534	A1
96	NCT02202759	Millennium Pharmaceuticals I. 2017 Mai 15. ClinicalTrials.gov: A Study of MLN0264 in Participants With Cancer of the Stomach or Gastroesophageal Junction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202759	A1
97	NCT02202785	Millennium Pharmaceuticals I. 2017 Mai 15. ClinicalTrials.gov: A Study of MLN0264 in Patients With Pancreatic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202785	A1
98	NCT02391038	Millennium Pharmaceuticals I. 2017 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: MLN0264 in Previously Treated Asian Participants With Advanced Gastrointestinal Carcinoma or Metastatic or Recurrent Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Expressing Guanylyl Cyclase C. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02391038	A1
99	NCT01577758	Millennium Pharmaceuticals I. 2016 Sep 7. ClinicalTrials.gov: Phase 1 Study of MLN0264 in Adult Patients With Advanced Gastrointestinal Malignancies Expressing Guanylyl Cyclase C. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01577758	A1
100	NCT01492088	Millennium Pharmaceuticals I. 2018 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Pediatric Participants With Relapsed or Refractory (r/r) Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01492088	A1
101	NCT01909934	Millennium Pharmaceuticals I. 2018 Jul 13. ClinicalTrials.gov: Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01909934	A1
102	NCT01578499	Millennium Pharmaceuticals ISGI. 2018 Aug 21. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Trial of Brentuximab Vedotin(SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Participants With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma (ALCANZA Study). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01578499	A1
103	NCT02398240	Mitchell Cairo New York Medical College. 2017 Dez 22. ClinicalTrials.gov: Brentuximab for Newly Diagnosed Hodgkin Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02398240	A2
104	NCT03440788	Multinational Center for Quality of Life Research R. 2018 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: Patient-reported and Clinical Outcomes in Adults With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma Receiving Brentuximab Vedotin.	A2

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund ^a
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03440788	
105	NCT02166463	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jan 1. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Children and Young Adults With Stage IIB or Stage IIIB-IVB Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02166463	A2
106	NCT01771107	National Cancer Institute (NCI). 2018 Okt 15. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II-IV HIV-Associated Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01771107	A5
107	NCT01780662	National Cancer Institute (. 2018 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780662	A2
108	NCT01896999	National Cancer Institute (NCI). 2019 Jan 14. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896999	A2
109	NCT01979536	National Cancer Institute (NCI). 2018 Dez 25. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin or Crizotinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage II-IV Anaplastic Large Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01979536	A1
110	NCT02363283	National Cancer Institute (NCI). 2018 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Glembatumumab Vedotin in Treating Patients With Metastatic or Locally Recurrent Uveal Melanoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02363283	A1
111	NCT02487979	National Cancer Institute (NCI). 2018 Okt 15. ClinicalTrials.gov: Glembatumumab Vedotin in Treating Patients With Recurrent or Refractory Osteosarcoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487979	A1
112	NCT03326258	National Cancer Institute (NCI). 2018 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Glembatumumab Vedotin, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Patients With Advanced Metastatic Solid Tumors That Cannot Be Removed by Surgery. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326258	A1
113	NCT00354107	National Cancer Institute (NCI). 2018 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide, and SGN-30 in Treating Young Patients With Recurrent Anaplastic Large Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00354107	A1
114	NCT00365274	National Cancer Institute (NCI). 2014 Jun 2. ClinicalTrials.gov: SGN-30 and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Anaplastic Large Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00365274	A1
115	NCT00337194	National Cancer Institute (NCI). 2015 Feb 23. ClinicalTrials.gov: SGN-30 and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337194	A2

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund ^a
116	NCT01902160	National Cancer Institute (NCI). 2015 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Temsirrolimus and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01902160	A2
117	NCT03049449	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2018 Sep 25. ClinicalTrials.gov: T Cells Expressing a Fully-Human Anti-CD30 Chimeric Antigen Receptor for Treating CD30-Expressing Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03049449	A1
118	NCT03222492	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Immune Tolerance Network (ITN) Seattle Genetics I. 2018 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin for Systemic Sclerosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03222492	A1
119	NCT02098512	New York Medical College St.Baldrick's Foundation. 2018 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Immunotherapy Following Reduced Intensity Conditioning and Allogeneic Stem Cell Transplant for Poor Risk CD30+ Hodgkin Lymphoma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02098512	A2
120	NCT03719105	New York Medical College University of Alabama at Birmingham. 2018 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Induction chemotherapy followed by consolidation with reduced toxicity conditioning and allogeneic stem cell transplant in advanced stage mature non-anaplastic T-cell or NK lymphoma/leukemia in children, adolescents, and young adults. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03719105	A1
121	NCT01476410	Northwestern University Robert. 2018 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Older Patients With Previously Untreated Stage II-IV Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476410	A5
122	NCT01805037	Northwestern University Seattle Genetics I. 2015 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin + Rituximab as Frontline Therapy for Pts w/ CD30+ and/or EBV+ Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805037	A2
123	NCT01657331	Owen AO'. 2018 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin and Bendamustine for the Treatment of Hodgkin Lymphoma and Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01657331	A1
124	NCT02734771	Patrick Reagan Seattle Genetics IUoR. 2018 Sep 14. ClinicalTrials.gov: A Study of Brentuximab Vedotin, Rituximab, and Dose Attenuated CHP in Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734771	A1
125	NCT03302728	Peter MacCallum Cancer Centre. 2017 Okt 10. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin and Lenalidomide in Patients With Relapsed/ Refractory T-cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03302728	A2
126	NCT02713828	PrECOG LLCC. 2018 Okt 1. ClinicalTrials.gov: Study of Glembatumumab Vedotin in gpNMB-Expressing, Advanced or Metastatic SCC of the Lung.	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund ^a
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02713828	
127	NCT03766516	Samsung Medical Center. 2018 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Registry of Brentuximab Vedotin Patients With R/R Anaplastic Large Cell Lymphoma or Classical HL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03766516	A5
128	NCT02280785	Samsung Medical Center Millennium Pharmaceuticals I. 2018 Sep 6. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory CD30-positive Non-Hodgkin Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280785	A1
129	NCT00649584	Seattle Genetics I. 2014 Dez 18. ClinicalTrials.gov: A Phase I Dose Escalation Study of SGN-35 Alone and in Combination With Gemcitabine for CD30-Positive Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00649584	A1
130	NCT03646123	Seattle Genetics I. 2018 Dez 24. ClinicalTrials.gov: A Safety Study of Growth Factor Use in Treatment With Brentuximab Vedotin Plus Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03646123	A5
131	NCT01969643	Seattle Genetics I. 2019 Jan 11. ClinicalTrials.gov: A Safety Study of SGN-LIV1A in Breast Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969643	A1
132	NCT00051597	Seattle Genetics I. 2011 Okt 12. ClinicalTrials.gov: A Safety/Efficacy Study of SGN-30 (Antibody) in Patients With Refractory or Recurrent CD30+ Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00051597	A1
133	NCT02572167	Seattle Genetics I. 2018 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: A Study of Brentuximab Vedotin Combined With Nivolumab for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572167	A1
134	NCT01716806	Seattle Genetics I. 2019 Jan 1. ClinicalTrials.gov: A Study of Brentuximab Vedotin in Adults Age 60 and Above With Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma (HL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01716806	A2
135	NCT01421667	Seattle Genetics I. 2016 Nov 28. ClinicalTrials.gov: A Study of Brentuximab Vedotin in Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421667	A1
136	NCT03657043	Seattle Genetics I. 2018 Dez 25. ClinicalTrials.gov: A Study of Tisotumab Vedotin for Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer With a Safety Run-in of a Dose-Dense Regimen (innovaTV 208). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03657043	A1
137	NCT01461538	Seattle Genetics I. 2016 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin in Patients With CD30-positive Nonlymphomatous Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01461538	A1
138	NCT02533570	Seattle Genetics I. 2018 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Dose Ranging Study of Brentuximab Vedotin in Adults With Lupus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02533570	A1
139	NCT03485209	Seattle Genetics I. 2019 Jan 1. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Tisotumab Vedotin for Patients With Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03485209	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund ^a
140	NCT00430846	Seattle Genetics I. 2014 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Phase I Open-Label Dose Finding Study of SGN-35 for CD30 Positive Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00430846	A2
141	NCT01874054	Seattle Genetics I. 2018 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Study of Brentuximab Vedotin Combined With Bendamustine in Patients With Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01874054	A2
142	NCT01925612	Seattle Genetics I. 2018 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Study of Brentuximab Vedotin Combined With RCHOP or RCHP in Front-line Treatment of Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01925612	A1
143	NCT02594163	Seattle Genetics I. 2018 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Study of Rituximab and Bendamustine With or Without Brentuximab Vedotin for CD30 Positive Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02594163	A1
144	NCT00079755	Seattle Genetics I. 2014 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Study of SGN-30 (Antibody) in Patients With Refractory or Recurrent Anaplastic Large Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079755	A2
145	NCT00099255	Seattle Genetics I. 2014 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Study of SGN-30 (Anti-CD30 mAb) in Patients With Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099255	A1
146	NCT01166490	Seattle Genetics IAI. 2013 Aug 27. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Dose Escalation Trial of ASG-5ME in Pancreatic or Gastric Adenocarcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01166490	A1
147	NCT00947856	Seattle Genetics IMPI. 2017 Feb 2. ClinicalTrials.gov: A Brentuximab Vedotin Trial for Patients Who Have Previously Participated in a Brentuximab Vedotin Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947856	A1
148	NCT01060904	Seattle Genetics IMPI. 2014 Dez 18. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study of Brentuximab Vedotin Combined With Multi-Agent Chemotherapy for Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01060904	A5
149	NCT01309789	Seattle Genetics IMPI. 2017 Jun 28. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study of Brentuximab Vedotin Given Sequentially and Combined With Multi-Agent Chemotherapy for CD30-Positive Mature T-Cell and NK-Cell Neoplasms. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01309789	A1
150	NCT00866047	Seattle Genetics IMPI. 2017 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Open Label Trial of Brentuximab Vedotin (SGN-35) for Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00866047	A1
151	NCT01100502	Seattle Genetics IMPI. 2018 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients at High Risk of Residual Hodgkin Lymphoma Following Stem Cell Transplant (The AETHERA Trial). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100502	A2

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund ^a
152	NCT00848926	Seattle Genetics IMPI. 2017 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: A Pivotal Open-Label Trial of Brentuximab Vedotin for Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00848926	A2
153	NCT01196208	Seattle Genetics IMPI. 2018 Sep 17. ClinicalTrials.gov: A Treatment-Option Protocol to Provide Brentuximab Vedotin to Eligible Patients Completing Studies SGN35-005 or C25001. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01196208	A2
154	NCT01026233	Seattle Genetics IMPI. 2014 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Cardiac Safety Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01026233	A1
155	NCT01026415	Seattle Genetics IMPI. 2014 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Clinical Pharmacology Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01026415	A1
156	NCT01777152	Seattle Genetics IMPI. 2018 Okt 11. ClinicalTrials.gov: ECHELON-2: A Comparison of Brentuximab Vedotin and CHP With Standard-of-care CHOP in the Treatment of Patients With CD30-positive Mature T-cell Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01777152	A1
157	NCT03310957	Seattle Genetics IMS&DC. 2019 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of SGN-LIV1A Plus Pembrolizumab for Patients With Locally-Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310957	A1
158	NCT02388490	Seoul National University Hospital Seoul National University Bundang Hospital SMG-SNU Boramae Medical Center. 2018 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory EBV-and CD30-positive Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388490	A1
159	NCT01900496	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins Genentech I. 2018 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Study of Rituximab and Brentuximab Vedotin for Relapsed Classical Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01900496	A1
160	NCT03574753	Southwest Oncology Group. 2018 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Lung-MAP S1400K: c-MET Positive. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574753	A1
161	NCT01920932	St.Jude Children's Research Hospital Seattle Genetics I. 2018 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Adcetris (Brentuximab Vedotin), Combination Chemotherapy, and Radiation Therapy in Treating Younger Patients With Stage IIB, IIIB and IV Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01920932	A1
162	NCT03755804	St.Jude Children's Research Hospital Teva Pharmaceuticals USA Seattle Genetics I. 2018 Dez 31. ClinicalTrials.gov: Pediatric Classical Hodgkin Lymphoma Consortium Study: cHOD17. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755804	A2
163	NCT03356054	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. 2017 Nov 29. ClinicalTrials.gov: Phase I-II Study in CD30 Positive Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients Refractory to First Line Chemotherapy or in First Relapse. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356054	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund ^a
164	NCT02788916	Takeda. 2017 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: A Retrospective Study of Clinical, Phenotypic and Genetic Factors of Peripheral T-Cell Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788916	A1
165	NCT02139592	Takeda. 2017 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin (Recombinant) for IV Infusion - Special Drug Use Surveillance (All-case Surveillance) 'Relapsed or Refractory CD30+ Hodgkin's Lymphoma or Anaplastic Large Cell Lymphoma'. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02139592	A1
166	NCT02939014	Takeda. 2018 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin in Chinese Participants With Relapsed/Refractory CD30-Positive Hodgkin Lymphoma (HL) or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma (sALCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939014	A1
167	NCT03729609	Takeda. 2018 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Drug Use Surveillance for Brentuximab Vedotin Intravenous Infusion 'Untreated CD30-Positive Hodgkin's Lymphoma'. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03729609	A2
168	NCT02164006	TG Therapeutics I. 2018 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Novel PI3K Delta Inhibitor TGR-1202, in Combination With Brentuximab Vedotin for Hodgkin's Lymphoma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164006	A2
169	NCT02298257	The Lymphoma Academic Research Org. 2018 Aug 22. ClinicalTrials.gov: A Pilot Trial of AVD and Brentuximab Vedotin (SGN-35) in the Treatment of Stage III-IV HIV-associated Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298257	A5
170	NCT02298283	The Lymphoma Academic Research Org. 2018 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin as Consolidation Treatment in Patients With Stage I/II HL and PET Positivity After 2 Cycles of ABVD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298283	A1
171	NCT03496779	The Lymphoma Academic Research Org. 2018 Jun 15. ClinicalTrials.gov: Study of Brentuximab Vedotin in Patients With R/R PTCL Treated With Gemcitabine. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03496779	A1
172	NCT02292979	The Lymphoma Academic Research Organisation Millennium Pharmaceuticals I. 2018 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin Associated With Chemotherapy in Untreated Patients With Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292979	A1
173	NCT02686346	The Lymphoma Academic Research Organisation Millennium Pharmaceuticals I. 2019 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin in Refractory/Relapsed Hodgkin Lymphoma Treated by ICE. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02686346	A1
174	NCT03246750	The Thai Lymphoma Study Group. 2018 Mai 1. ClinicalTrials.gov: B-MAD Chemotherapy in Newly-diagnosed Extranodal NK/ T-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03246750	A1
175	NCT03264131	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center Seattle Genetics	A1

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund ^a
		I. 2019 Jan 8. ClinicalTrials.gov: BV-CHEP Chemotherapy for Adult T-cell Leukemia or Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03264131	
176	NCT01578967	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center Seattle Genetics I. 2018 Okt 3. ClinicalTrials.gov: Induction Chemo w/ABVD Followed by Brentuximab Vedotin Consolidation in Newly Diagnosed, Non-Bulky Stage I/II Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01578967	A1
177	NCT03540849	University Hospital C. 2018 Mai 30. ClinicalTrials.gov: BV After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03540849	A2
178	NCT03187210	University Hospital Inselspital BMMC. 2018 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin and BeEAM High-dose Chemotherapy in Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03187210	A1
179	NCT02623920	University of Arizona. 2017 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin, Bendamustine, and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623920	A1
180	NCT02567851	University of Birmingham Leukaemia Lymphoma Research Millennium Pharmaceuticals I. 2018 Mai 10. ClinicalTrials.gov: A Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Hodgkin Lymphoma Unsuitable for Chemotherapy Due to Age, Frailty or Co-morbidity. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02567851	A2
181	NCT02191930	University of Cologne. 2018 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin or B-CAP in the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Classical Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02191930	A2
182	NCT03652441	University of Cologne. 2018 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Consolidation Therapy With Brentuximab Vedotin After Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03652441	A2
183	NCT02661503	University of Cologne. 2018 Okt 29. ClinicalTrials.gov: HD21 for Advanced Stages. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661503	A2
184	NCT01569204	University of Cologne. 2018 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Targeted BEACOPP Variants in Patients With Newly Diagnosed Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569204	A2
185	NCT02275598	University of Modena and Reggio Emilia Millennium Pharmaceuticals I. 2014 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin Followed by ABVD in Patients With Previously Untreated Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275598	A1
186	NCT03473691	University of Virginia Celldex Therapeutics. 2018 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Pilot Study of Glematumumab Vedotin Following Doxorubicin and Cytosine as Neo-adjuvant Therapy in Gp-NMB-expressing High Risk Triple Negative Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473691	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund ^a
187	NCT01703949	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2018 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin With or Without Nivolumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory CD30+ Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703949	A1
188	NCT02227199	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2018 Nov 12. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227199	A1
189	NCT02729961	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2018 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Ceritinib With Brentuximab Vedotin in Treating Patients With ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729961	A1
190	NCT02822586	Virginia Commonwealth University Seattle Genetics I. 2018 Jun 27. ClinicalTrials.gov: TSEB and Brentuximab for Treatment of Mycosis Fungoides & Sezary Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02822586	A1
191	NCT02086604	Washington University School of Medicine. 2018 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin and Lenalidomide for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02086604	A1
192	NCT01700751	Washington University School of Medicine. 2018 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin Prevention of (GVHD) After Unrelated Allogeneic Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700751	A2
193	NCT02408042	Western Regional Medical Center. 2017 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Study of Pembrolizumab With Chemotherapy in Patients With Advanced Lymphoma (PembroHeme). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02408042	A2
194	NCT01396070	Youn Kim Seattle Genetics ISU. 2017 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Mycosis Fungoides With Variable CD30 Expression Level. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01396070	A1
<i>EU Clinical Trials Register^b</i>			
195	2012-003097-45	Acedemic Medical Center. 2014 Jan 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase I/II feasibility study combining Brentuximab Vedotin (Adcetris) with second line salvage chemotherapy (DHAP) in Hodgkin lymphoma patients refractory to first line chemotherapy or in first rel.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003097-45	A1
196	2017-003700-44	BeiGene L. 2018 Jun 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Open-Label Study of BGB-A317 in Patients with Relapsed or Refractory Mature T- and NK-cell Neoplasms. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003700-44	A1
197	2014-001509-42	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2014 Jul 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Non-Comparative, Multi-Cohort, Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in	A2

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund ^a
		classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Subjects. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001509-42	
198	2017-001491-35	Cellestia Biotech AG. 2017 Aug 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/IIA, Multi-Centre, Open-Label, Dose-Escalation Study with Expansion Arms to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of CB-103 Administered Orally in Adu.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001491-35	A2
199	2017-002038-21	Hoffman-La Roche Ltd.. 2018 Aug 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase Ib/II, open-label, multicenter, randomized umbrella study evaluating the efficacy and safety of multiple immunotherapy-based treatment combinations in patients with metastatic triple-negative breast cancer (morpheus-TNBC). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002038-21	A1
200	2014-005341-44	Medical University of Graz. 2015 Mai 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Molecular-biological tumor profiling for drug treatment selection in patients with advanced and refractory carcinoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005341-44	A1
201	2013-000256-18	Novartis Farmacéutica SA. 2013 Jul 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A single-arm, open label, multi-center phase II study investigating oral everolimus tablets with dose titration in pediatric patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000256-18	A1
202	2018-002442-37	Sanofi-aventis recherche & developpement. . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2 open-label, multi-center, safety, preliminary efficacy and pharmacokinetic (PK) study of isatuximab in combination with other anti-cancer therapies in participants with lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002442-37	A1
203	2014-004036-19	University of Cologne. 2015 Apr 21. ClinicalTrialsRegister.eu: GHSG-AFM13 An open-label, randomized, multicenter phase II trial with AFM13 in patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004036-19	A1
	2011-005082-21	University of Cologne. 2012 Sep 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Targeted BEACOPP variants in patients with newly diagnosed advanced classical Hodgkin Lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005082-21	A2
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)^b</i>			
205	ACTRN12617001621303	Central Adelaide Local Health Network. 2018 Jan 9. WHO ICTRP: Novel Triple Combination Immunotherapy for Patients with Metastatic Melanoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617	A1

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund ^a
		<u>001621303</u>	
206	JPRN-JapicCTI-184048	Chugai Pharmaceutical Co. L. 2018 Okt 11. WHO ICTRP: A phase II Study of Polatuzumab Vedotin in Combination with Rituximab plus Bendamustine in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184048	A1
207	JPRN-JapicCTI-142580	Chugai Pharmaceutical Co. L. 2018 Jan 29. WHO ICTRP: Phase I Study of RO5541077 in Patients with B cell Non-Hodgkin s Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142580	A1
208	JPRN-JMA-IIA00229	National Hospital Organization Nagoya Medical Center. 2017 Okt 10. WHO ICTRP: Phase I clinical study of brentuximab vedotin(SGN-35) involving children with recurrent or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma (physician-led clinical study). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00229	A1
209	JPRN-JapicCTI-111650	Takeda Pharmaceutical Company Limited. 2018 Jan 29. WHO ICTRP: A Phase 1/2, Single-arm, Open-label Study of SGN-35 in Japanese Patients with relapsed/refractory CD30-positive Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111650	A2
210	JPRN-JapicCTI-173771	TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LTD.. 2018 Aug 20. WHO ICTRP: A Retrospective Study of Safety and Efficacy for Re-treatment of Brentuximab-Vedotin (BV) in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) classical Hodgkin Lymphoma (cHL)/systemic Anaplastic Large-cell Lymphoma (sALCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173771	A1
<i>Pharm Net Bund*</i>			
-	-	-	-
<p>a: Die Codierung der Ausschlussgründe ist in Tabelle 4-3 beschrieben. b: Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden nur einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i></p>			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-110 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-110 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-110 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ECHELON-1 (C25003)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Studienziel: Modifiziertes progressionsfreies Überleben (mPFS) in der Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem klassischen Hodgkin Lymphom mit Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) plus Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (A+AVD) versus Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin (ABVD).</p> <p><u>Nullhypothese</u> Die primäre Nullhypothese (H₀) lautet, dass sich das modifizierte progressionsfreie Überleben (mPFS) mit den beiden Behandlungen A+AVD und ABVD nicht unterscheidet:</p> $H_0 : \text{mPFS}_{\text{A+AVD}} = \text{mPFS}_{\text{ABVD}}$ <p>Die alternative Hypothese (H_A) lautet, dass das modifizierte progressionsfreie Überleben (mPFS) mit A+AVD größer ist als mit ABVD:</p> $H_A : \text{mPFS}_{\text{A+AVD}} > \text{mPFS}_{\text{ABVD}}$ <p><u>Wichtigste getestete sekundäre Hypothesen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Die Hypothesen für die sekundären Endpunkte werden ebenfalls getestet. <p>Sekundäres Hauptstudienziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> Gesamtüberleben mit A+AVD im Vergleich zu ABVD <p>Weitere sekundäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> Vollständige Remissionsrate (CR) mit A+AVD im Vergleich zu ABVD Sicherheitsprofil von A+AVD im Vergleich zu ABVD Ereignisfreies Überlebens (EFS) mit A+AVD im Vergleich zu ABVD Krankheitsfreies Überlebens (DFS) mit A+AVD im Vergleich zu ABVD Gesamt-Ansprechrates (ORR; definiert als PR plus CR) mit A+AVD im Vergleich zu ABVD Dauer des Ansprechens (DOR) und Dauer des vollständigen Ansprechens (DOCR) in A+AVD- bzw. ABVD-Arm Rate der Patienten ohne vollständiges Ansprechen (CR), die wegen des Hodgkin Lymphoms im A+AVD- bzw. ABVD-Arm bestrahlt wurden Rate der Patienten in vollständiger Remission am Ende der Erstlinienbehandlung im A+AVD- bzw. ABVD-Arm Rate PET-negativer Patienten nach Zyklus 2 bei Behandlung mit A+AVD versus Behandlung mit ABVD

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Gesundheits-bezogene Lebensqualität (HRQoL) mit A+AVD im Vergleich zu ABVD • Pharmakokinetik von Brentuximab Vedotin, MMAE und der Gesamt-Antikörper (TAb) im Blut • Immunogenität von Brentuximab Vedotin <p>Exploratorische Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterschiede bei lungenspezifischen Patienten-berichteten Behandlungsergebnissen (PROs) zwischen den Behandlungsarmen • Auswirkungen der Brentuximab Vedotin-Dosis auf die Serum-Konzentration von AVD • Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die Raten lebender Patienten ohne Hodgkin-Lymphom nach 3 und 5 Jahren • Veränderungen der Tumor-Biomarker-Expression vor und nach Behandlung • Mögliche Korrelationen zwischen Biomarkern, die mit dem Krankheitsgeschehen, Arzneimittelmechanismen und Proteinen der Arzneimittel-Clearance (z. B. CD30, Tubulin, Fc_{neo}⁻, und Fc_γ-Rezeptoren) zusammenhängen, und klinischem Ansprechen • Andere Patienten-berichtete Behandlungsergebnisse (PROs) • Inanspruchnahme medizinischer Ressourcen • Fertilität
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, 2-armige, multizentrische Parallelgruppenstudie der Phase 3. Das Zuteilungsverhältnis zu den beiden Behandlungsgruppen betrug 1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Der Original-Prüfplan der ECHELON-1-Studie vom 29. März 2012 wurde durch 7 Amendments geändert (46). 1334 Patienten wurden in diese Studie eingeschlossen und randomisiert. Bis zum Amendment 4 wurde kein Patient eingeschlossen. Unter Amendment 4 (unterzeichnet am 3. August 2012) wurden 615 Patienten eingeschlossen, unter Amendment 5 (unterzeichnet am 6. Februar 2014) ein Patient, unter Amendment 6 (unterzeichnet am 27. Mai 2014) 536 Patienten und unter Amendment 7 (unterzeichnet am 2. März 2015) 182 Patienten. Im Folgenden werden die relevanten Änderungen durch die Amendments 5, 6 und 7, die nach Studienbeginn erfolgten, dargestellt.</p> <p>Amendment 5 vom 6. Februar 2014 (47)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vereinheitlichung der Definition des Begriffs „nicht erhaltene Dosis der Studienmedikation“ in beiden Behandlungsgruppen. Es wurde klargestellt, dass sich der Begriff „nicht erhaltene Dosis der Studienbehandlung“ auf die Applikation der gesamten Studienbehandlung bezieht und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nicht nur auf eine einzelne Substanz wie z. B. das Absetzen von Bleomycin wegen pulmonaler Toxizität.</p> <p><u>Begründung:</u> Dieses Amendment sollte die Symmetrie zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die Definition der vollständigen Durchführung der Erstlinientherapie herstellen. Die Definition könnte Auswirkungen auf das mPFS, den primären Endpunkt der Studie haben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akute Pankreatitis und Hepatotoxizität wurden als potentielle Risiken einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin ergänzt. • Die prophylaktische Gabe von Antiemetika wurde gestattet. <p>Amendment 6 vom 27. Mai 2014 (48)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Ausschlusskriterium „bekannte pulmonale Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität mehr als 25 % geringer als der normale erwartete Wert“ wurde gestrichen. <p><u>Begründung:</u> Die pulmonale Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität spiegelt die pulmonale Reserve nicht exakt wider. Patienten, die auf der Basis der pulmonalen Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität aus der Studie ausgeschlossen wurden, wurden anschließend in der Regel außerhalb der Studie mit ABVD behandelt.</p> <p>Amendment 7 vom 2. März 2015 (9)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der geplanten Fallzahl um 200 Patienten auf 1.240 Patienten (620 Patienten pro Behandlungsarm), Verlängerung der erwarteten Einschlussperiode von 2 auf 3 Jahre und Erhöhung der geschätzten Anzahl an Studienzentren auf weltweit 250. <p><u>Begründung:</u> Die Steigerung der Anzahl der einzuschließenden Patienten beruhte auf revidierten Schätzungen der zu erwartenden mPFS-Ereignisse.</p> <p>Ergänzende Darstellung: Amendments vor Studienbeginn (vor Einschluss des ersten Patienten): Amendment 1 vom 14. Mai 2012 (49)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Zeitpunkts des mPFS-Ereignisses von Patienten, die eine antineoplastische Folgetherapie erhalten, auf den Zeitpunkt der ersten PET nach Abschluss der Erstlinien-Therapie, die das Fehlen einer vollständigen Remission (definiert als Deauville-Score ≥ 3) demonstrierte. • Ergänzung einer obligaten Bestimmung des Deauville-Scores bei Behandlungsende (EoT) • Festlegung des Gesamtüberlebens als einzigen sekundären Hauptendpunkt • Beschränkung der Forderung nach Tumorbiopsien bei Patienten mit Progression auf Patienten der A+AVD-Gruppe. Diese Biopsien wurden auf CD30-Expression und potentielle Tumorresistenz-Marker getestet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 2 vom 1. Juni 2012 (50)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinweis auf den statistischen Analyseplan (SAP) für mPFS-Zensurregeln im Falle fehlender Informationen • Festlegung der Erfassung der B-Symptome • Beschreibung der statistischen Analyse der vollständigen Remission (CR) am Ende der Erstlinien-Therapie • MRT-Untersuchungen können unter bestimmten Umständen durch CT-Untersuchungen ersetzt werden. <p>Amendment 3 vom 13. Juli 2012 (51)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Festsetzung der Zeitpunkte der PET-Untersuchungen nach Behandlungsbeginn auf Zyklus 2, Tag 25±1 Tag und auf 3-7 Wochen nach der letzten Dosis der Erstlinien-Therapie. <p>Amendment 4 vom 3. August 2012 (52)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erlaubnis zur Einleitung einer Radiotherapie bei PET-Positivität unabhängig von der Größe der persistierenden Tumormasse (bisher waren ≥2,5 cm gefordert). • Die Zentren brauchen keine Deauville-Beurteilung der PET-Aufnahmen durchführen. Das erfolgt durch ein unabhängiges Prüfungskomitee. • Dokumentation aller folgenden antineoplastischen Therapien unabhängig davon, ob sie vor oder nach einer Progression begonnen wurden
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männliche oder weibliche Patienten ≥18 Jahre 2. Behandlungsnaive Hodgkin Lymphom-Patienten mit Ann Arbor-Stadium III oder IV 3. Histologisch bestätigtes klassisches Hodgkin Lymphom entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikation (nodulär-sklerosierender Typ, Mischtyp, lymphozytenreicher Typ, lymphozytenarmer Typ, oder nicht weiter spezifiziertes klassisches Hodgkin Lymphom) 4. ECOG Performance-Status ≤2 5. Radiologisch dokumentierte bidimensionale messbare Erkrankung (bevorzugt durch Spiral-CT) entsprechend der revidierten Kriterien der Internationalen Arbeitsgruppe für die Ansprechbeurteilung maligner Lymphome (10) 6. Weibliche Patienten, die <ul style="list-style-type: none"> ○ seit mindestens einem Jahr vor der Screening-Visite postmenopausal sind oder ○ chirurgisch steril sind oder ○ im Falle gebärfähigen Potentials einverstanden sind, ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Ablauf von 6 Monaten nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation gleichzeitig zwei effektive kontrazeptive Methoden anzuwenden oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ sich einverstanden erklären, echte Abstinenz zu praktizieren, wenn das in Übereinstimmung mit dem bevorzugten und üblichen Lebensstil der Person ist (periodische Abstinenz wie z. B. Kalender-, Ovulations-, symptothermale, Postovulations-Methoden und Koitus interruptus sind keine akzeptablen Kontrazeptionsmethoden) <p>Männliche Patienten, selbst wenn sie chirurgisch sterilisiert sind (z. B. Status post Vasektomie), die</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ einverstanden sind, während der gesamten Studienbehandlungsperiode bis zum Ablauf von 6 Monaten nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation effektive Barriere-Kontrazeptionsmethoden anzuwenden oder ○ sich einverstanden erklären, echte Abstinenz zu praktizieren, wenn das in Übereinstimmung mit dem bevorzugten und üblichen Lebensstil der Person ist (periodische Abstinenz wie z. B. Kalender-, Ovulations-, symptothermale, Postovulations-Methoden des weiblichen Partners und Koitus interruptus sind keine akzeptablen Kontrazeptionsmethoden) <p>7. Eine freiwillige, schriftliche Einverständniserklärung musste vor der Durchführung jeder studienbezogenen Prozedur, die nicht zur medizinischen Standardversorgung gehört, vorliegen. Der Patient musste verstanden haben, dass er diese Einverständniserklärung ohne Nachteile für seine künftige medizinische Versorgung jederzeit widerrufen kann.</p> <p>8. Geeigneter venöser Zugang für studienbedingte Blutabnahmen einschließlich Blutabnahmen für pharmakokinetische Zwecke</p> <p>9. Die unten spezifizierten Laborwerte innerhalb von 7 Tagen vor Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1.500/\mu\text{l}$ falls keine bekannte Knochenmarkbeteiligung des Hodgkin Lymphom vorliegt ○ Thrombozytenzahl $\geq 75.000/\mu\text{l}$ falls keine bekannte Knochenmarkbeteiligung des Hodgkin Lymphom vorliegt ○ Gesamtbilirubin $< 1,5$-facher oberer Normwert außer bei bekannter Erhöhung aufgrund eines Gilbert-Syndroms ○ ALT oder AST < 3-facher oberer Normwert. AST und ALT können bis auf das 5-fache des oberen Normwertes erhöht sein, wenn diese Erhöhung einer Leberbeteiligung des Hodgkin Lymphoms zugeschrieben werden kann. ○ Serum-Kreatinin $< 2,0$ mg/dl und/oder Kreatinin-Clearance oder berechnete Kreatinin-Clearance ≥ 40 ml/Minute ○ Hämoglobin ≥ 8 g/dl <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Noduläres, Lymphozyten-prädominantes Hodgkin Lymphom 2. Weibliche Patienten während der Stillzeit, mit positivem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Serum-Schwangerschaftstest während der Screening-Periode oder mit positivem Schwangerschaftstest an Tag 1 vor Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Jede schwere körperliche oder psychiatrische Erkrankung, die nach Ansicht des Prüfarztes potentiell mit der Durchführung der Behandlung entsprechend dieses Prüfplans interferieren könnte 4. Bekannte zerebrale oder meningeale Erkrankung (HL oder andere Ätiologie) einschließlich Anzeichen oder Symptome einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) 5. Symptomatische neurologische Erkrankung, die die normalen Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigt oder eine medikamentöse Therapie erfordert. 6. Jede sensorische oder motorische periphere Neuropathie 7. Jede aktive systemische virale, bakterielle oder fungale Infektion, die eine systemische antibiotische Therapie erfordert, innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation 8. Frühere immunsuppressive Chemotherapie, therapeutische Bestrahlung oder andere Immuntherapien (z. B. Immunglobulin-Substitution, andere monoklonale Antikörper) innerhalb von 12 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation 9. Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber rekombinanten Proteinen, murinen Proteinen oder irgendeinem Bestandteil der Arzneimittel-Formulierungen von Brentuximab Vedotin oder einem der ABVD-Komponenten 10. Bekannter positiver HIV-Status 11. Bekannte HBsAg-Positivität oder bekannte oder vermutete Hepatitis C-Infektion 12. Diagnose oder Behandlung eines anderen Malignoms innerhalb von 3 Jahren vor der ersten Dosis oder früher diagnostiziertes anderes Malignom und Anzeichen für residuale Erkrankung. Patienten mit nicht-melanösem Hautkrebs oder jeder Art Carcinoma in situ werden nicht ausgeschlossen, wenn eine komplette Resektion durchgeführt wurde. 13. Eine der folgende kardiovaskulären Konditionen oder Werte innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation <ul style="list-style-type: none"> ○ Linksventrikuläre Ejektionsfraktion <50 % ○ Myokardinfarkt innerhalb von 2 Jahren vor Randomisierung ○ Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA) Klasse III oder IV ○ Nachweis einer aktuellen unkontrollierten kardiovaskulären Störung einschließlich kardialen Arrhythmien, dekompensierter Herzinsuffizienz, Angina pectoris oder EKG-Nachweis von akuter Ischämie oder aktiven Überleitungsstörungen
4b	Studienorganisation	Sponsor: Millennium Pharmaceuticals, Inc (Takeda Global

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	und Ort der Studiendurchführung	<p>Research and Development - US), 40 Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139, USA</p> <p>Colloborator: Seattle Genetics Inc, 21823 30th Drive SE, Bothell, WA 98021, USA</p> <p>Multinationale Studie mit 218 Zentren in 21 Ländern. 77 Zentren lagen in den USA. Die 21 Länder wurden in vier Regionen aufgeteilt: Asien/Pazifik (Australien, Hongkong, Japan, Südkorea, Taiwan), Europa (Belgien, Dänemark, Frankreich, Italien, Norwegen, Polen, Russland, Spanien, Südafrika, Tschechien, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich), Lateinamerika (Brasilien), Nordamerika (Kanada, USA). 438 Patienten wurden in den USA eingeschlossen, 896 Patienten außerhalb der USA.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu sechs 28-tägigen Zyklen A+AVD oder ABVD randomisiert. Die Studienmedikation wurde jeweils an den Zyklustagen 1 und 15 der 28-tägigen Zyklen intravenös appliziert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>A+AVD</u> setzte sich aus Brentuximab Vedotin (A) plus Doxorubicin (A), Vinblastin (V) und Dacarbazin (D) zusammen. Doxorubicin (25 mg/m²), Vinblastin (6 mg/m²) und Dacarbazin (375 mg/m²) wurden als intravenöse Infusion an den Tagen 1 und 15 eines jeden 28-tägigen Zyklus appliziert. Die Gabe erfolgte entsprechend der Richtlinien des Prüfzentrums. Etwa eine Stunde nach Abschluss der AVD-Gabe wurde Brentuximab Vedotin in einer Dosis von 1,2 mg/kg als intravenöse Infusion über etwa 30 Minuten appliziert. Eine routinemäßige Prämedikation war für Patienten, die A+AVD erhielten, zunächst nicht vorgesehen. Allerdings war die prophylaktische Gabe von Wachstumsfaktor (G-CSF) ab Zyklus 1 für Patienten dieses Behandlungsarms im Fall einer Neutropenie-Entwicklung erlaubt. Nach Einschluss von etwa 70 % der Patienten empfahl das IDMC (unabhängiges Daten-Monitoring-Komitee) die prophylaktische G-CSF-Gabe für alle Patienten des A+AVD-Arms ab Zyklus 1. Diese Empfehlung wurde am 10. April 2015 per DIL (Dear Investigator Letter) kommuniziert. • <u>ABVD</u> setzte sich aus Doxorubicin (A), Bleomycin (B) Vinblastin (V) und Dacarbazin (D) zusammen. Doxorubicin (25 mg/m²), Bleomycin (10 Einheiten/m²), Vinblastin (6 mg/m²) und Dacarbazin (375 mg/m²) wurden als intravenöse Infusion an den Tagen 1 und 15 eines jeden 28-tägigen Zyklus appliziert. Die Gabe erfolgte entsprechend der Richtlinien des Prüfzentrums. Eine routinemäßige Prämedikation war für Patienten des ABVD-Arms nicht erforderlich. • Brentuximab Vedotin-Dosisanpassungen bei behandlungsassoziierten Toxizitäten (nicht-hämatologische, hämatologische, periphere Neuropathie) werden im Prüfplan spezifiziert. • Dosisanpassungen und Behandlungsabbrüche von ABVD und AVD erfolgten entsprechend der Empfehlungen der Fachinformationen dieser Substanzen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Zielkriterium</u></p> <p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das modifizierte PFS (mPFS) gemäß Beurteilung durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRF) entsprechend der revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome gemäß Cheson et al. 2007 (10).</p> <p><u>Definition:</u> Zeit ab Datum der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer progressiven Erkrankung, Tod jeder Ursache oder bei Patienten mit IRF-bestätigtem unvollständigem Ansprechen Erhalt einer antineoplastischen Chemo- oder Strahlentherapie für das Hodgkin Lymphom nach Abschluss der Erstlinien-Therapie. Bei der letzteren Gruppe gilt das Datum der ersten PET nach Abschluss der Erstlinien-Therapie, der das Fehlen einer CR demonstrierte (Deauville-Score ≥ 3), als mPFS-Zeitpunkt.</p> <p><u>Zensurierung:</u> Lebende Patienten ohne Baseline- oder Post-Baseline-Untersuchung und ohne antineoplastische Folgetherapie nach der Erstlinien-Therapie wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensuriert. Eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Untersuchung erfolgte bei Patienten ohne dokumentiertes mPFS-Ereignis, bei Verlust des Kontaktes (lost to follow up), Rücknahme der Einverständniserklärung vor einem dokumentierten mPFS-Ereignis, Behandlungsabbruch wegen nicht dokumentierter Progression oder bei einem mPFS-Ereignis nach mehr als einer verpassten Visite.</p> <p>Bei Krankheitsprogression zwischen zwei planmäßigen Visiten wurde der Status des Patienten zum Zeitpunkt der nächsten Visite als Progression eingestuft.</p> <p>Die Krankheitsbeurteilung erfolgte mit CT (ggf. auch mit MRT) sowie mit PET:</p> <ul style="list-style-type: none"> CT-Untersuchungen von Brust, Nacken, Abdomen und Becken waren zu folgenden Zeitpunkten vorgesehen: Screening, nach Zyklus 2 (Zyklus 2, Tag 25 \pm 1 Tag) sowie bei EoT zwischen 3 und 7 Wochen nach der letzten Dosis der Erstlinien-Therapie (bei Patienten, die vor Abschluss der Erstlinien-Therapie auf eine andere Behandlung wechselten, musste außerdem ein CT vor Gabe der ersten Dosis der alternativen Therapie durchgeführt werden). Während der Nachbeobachtungsperiode nach Abschluss der Erstlinien-Therapie war im ersten Jahr alle 3 Monate ein CT gefordert. Danach sollte alle 6 Monate eine CT-Untersuchung durchgeführt werden. PET-Untersuchungen erfolgten beim Screening, nach Zyklus 2 (Zyklus 2, Tag 25 \pm 1 Tag) und bei EoT zwischen 3 und 7 Wochen nach der letzten Dosis der Erstlinien-Therapie (bei Patienten, die vor Abschluss der Erstlinien-Therapie auf eine andere Behandlung wechselten, musste außerdem ein PET vor Gabe der ersten Dosis der alternativen Therapie durchgeführt werden). <p><u>Sekundäre Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Gesamtüberleben (sekundärer Hauptendpunkt) <p><u>Definition:</u> Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes. Patienten ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der letzten Kenntnis des Überlebens zensiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komplette Ansprechrate (CR) gemäß IRF-Beurteilung am Ende der randomisierten Behandlung <u>Definition:</u> Anteil der Patienten mit komplettem Ansprechen am Ende der randomisierten Behandlung gemäß IRF-Beurteilung entsprechend der revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome (10) • Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Beurteilung klinischer Laborparameter, Vitalzeichen • Ereignisfreies Überleben (EFS) <u>Definition:</u> Zeit ab Datum der Randomisierung bis zum Therapieversagen jeder Ursache (Krankheitsprogression, vorzeitiger Behandlungsabbruch unabhängig von der Ursache oder Tod jeder Ursache) • Krankheitsfreies Überleben (DFS) <u>Definition:</u> Zeit ab Datum der kompletten Remission bis zur Progression oder bis zum Tod aufgrund des Lymphoms oder aufgrund akuter Toxizität der Behandlung. Die Analysen erfolgen in der Subgruppe der Patienten mit CR. • Gesamt-Ansprechrate (ORR) am Ende der randomisierten Behandlung <u>Definition:</u> Anteil der Patienten, die ein CR oder PR am Ende der randomisierten Behandlung (ABVD oder A+AVD) gemäß IRF-Beurteilung erreichen • Dauer des Ansprechens (DOR) gemäß IRF-Beurteilung <u>Definition:</u> Zeit ab Datum der ersten Dokumentation des Ansprechens bis zur Krankheitsprogression. Die Analysen erfolgen in der Subgruppe der Patienten mit OR. • Dauer des kompletten Ansprechens (DOCR) gemäß IRF-Beurteilung <u>Definition:</u> Zeit ab Datum der ersten Dokumentation des kompletten Ansprechens bis zur Krankheitsprogression. Die Analysen erfolgen in der Subgruppe der Patienten mit CR. • Anteil der Patienten ohne CR, die eine Bestrahlung erhielten • Komplette Ansprechrate gemäß IRF-Beurteilung am Ende der Erstlinien-Therapie <u>Definition:</u> Anteil der Patienten mit kompletten Ansprechen am Ende der Erstlinien-Therapie gemäß IRF-Beurteilung entsprechend der revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome (10) • Anteil der Patienten mit negativem PET-Befund nach Zyklus 2 • Patienten-berichtete Behandlungsergebnisse gemäß EORTC QLQ-C30 • Pharmakokinetische Parameter für Brentuximab Vedotin, MMAE und TAb • Präsenz antitherapeutischer Antikörper gegen Brentuximab Vedotin <p>Exploratorische Endpunkte</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Patienten-berichtete Behandlungsergebnisse gemäß FACIT-Dyspnea 10 • Serum-Konzentrationen von AVD in den Subgruppen der mit ABVD und A+AVD behandelten Patienten • Anteil der lebenden Patienten ohne Hodgkin Lymphom nach 3 und 5 Jahren • Prozentzahl der Patienten mit Therapieumstellung nach Zyklus 2 aber vor Behandlungsende (EoT) • Qualitative und semiquantitative Werte für Marker wie CD30-Expression und die Infiltration von CD68+-Zellen in Tumorbiopsien, die vor und nach der Behandlung mit Brentuximab Vedotin entnommen wurden • Serumkonzentrationen von Krankheitsmarkern wie löslicher CD30-Rezeptor, Gewebespiegel potentieller Resistenzmarker wie Tubulin, Expressionsmuster und Genom-Mutationen von FC_{neo} und Fcγ-Rezeptoren • Patientenberichtete Behandlungsergebnisse für FACT-Ntx (abgekürzt) • Patientenberichtete Gesundheits-Nutzwerte gemäß EQ-5D • Inanspruchnahme medizinischer Leistungen • Inzidenz von Schwangerschaften (Patientinnen oder Partnerinnen von Patienten) in jedem Behandlungsarm zum Zeitpunkt der Studienbeendigung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Amendment 5: Vereinheitlichung der Definition des Begriffs „nicht erhaltene Dosis der Studienmedikation“ in beiden Behandlungsgruppen (47). Es wurde klargestellt, dass sich der Begriff „nicht erhaltene Dosis der Studienbehandlung“ auf die Applikation der gesamten Studienbehandlung bezieht und nicht nur auf eine einzelne Substanz wie z. B. das Absetzen von Bleomycin wegen pulmonaler Toxizität bezieht.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Für die Berechnung der Fallzahl wurde ein 3-Jahres mPFS von 82,5 % in der A+AVD-Gruppe im Vergleich zu 75 % in der ABVD-Gruppe angenommen (13). Das entspricht einer Hazard Ratio von 0,67 bei Annahme exponentieller Verteilung. Bei Vorliegen von insgesamt 260 mPFS-Ereignissen kann dann mit 90 %iger Aussagekraft ein Hazard Ratio von 0,67 mit einem einseitigen Signifikanzniveau 0,025 per Log-Rank-Test detektiert werden. Es wurde berechnet, dass etwa 1040 Patienten eingeschlossen werden müssen, um innerhalb von 60 Monaten 260 mPFS-Ereignisse zu erzielen. Dabei wurde eine 24-monatige Rekrutierungsphase, eine jährliche Drop out-Rate von 5 % und ein 36-monatiges mPFS-Follow up nach Einschluss des letzten Patienten angenommen.</p> <p>Mit Amendment 7 vom 2. März 2015 wurde die Zahl der einzuschließenden Patienten um 200 erhöht, um die Wahrscheinlichkeit für 260 mPFS-Ereignisse zu steigern. Die Erhöhung der Zahl der einzuschließenden Patienten beruhte auf revidierten Schätzungen der mPFS-Ereignisraten für beide Behandlungsarme der Studie.</p>
7b	Falls notwendig,	Für die Studie waren zwei formale Zwischenanalysen geplant:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<ul style="list-style-type: none"> • Die erste Zwischenanalyse erfolgte zur Überprüfung der weiteren Sinnhaftigkeit der Studie. Dazu wurde nach Abschluss der Studienbehandlung der ersten 348 randomisierten Patienten (unter Ausschluss von Patienten, die mehr als 2 Dosen der Studienbehandlung nicht erhalten haben oder die die Behandlung vor der regulären Beendigung abbrachen). Eine mögliche Empfehlung des IDMC, die Studie auf der Basis dieser Zwischenanalyse abubrechen, sollte auf der Basis der gesamten Sicherheitsinformation und der Wirksamkeitsdaten erfolgen, insbesondere wenn die komplette Ansprechrate per IRF im A+AVD-Arm wenigstens 5 % niedriger ist als im ABVD-Arm und Trends für des mPFS und andere Wirksamkeitsparameter für eine geringere Wirksamkeit im A+AVD-Arm sprechen. Während der ersten Zwischenanalyse wurde der Patienteneinschluss fortgesetzt. • Eine Zwischenanalyse für das Gesamtüberleben wurde für den Zeitpunkt der finalen mPFS-Analyse geplant. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens ist nach 112 berichteten Todesfällen (etwa 4 Jahre nach Randomisierung des letzten Patienten) vorgesehen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu A+AVD oder ABVD randomisiert. Das Randomisierungsschema und die Codes wurden von Millennium (Takeda Department of Statistics) generiert. Vor der ersten Dosis wird jedem Patienten eine Randomisierungsnummer zugeteilt.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung war nach Region (Nord- plus Südamerika versus Europa versus Asien und International Prognostic Factor Project (IPFP)-Risikofaktoren (0-1 vs. 2-3 vs. 4-7) stratifiziert
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Studie wurde offen durchgeführt. Patienten und behandelnde Ärzte kannten die Behandlungszuteilung. Die Zuteilung zur Behandlungsgruppe erfolgte mit einem interaktivem Voice-Response-System (IVRS)/interaktivem Web-Response-System (IWRS) mit Hilfe der IXRS [®] -Technik der Firma Almac (42).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste	Das Randomisierungsschema und die Codes wurden von Millennium (Takeda Department of Statistics) generiert. Die Patienten wurden von den Prüfarzten der jeweiligen Studienzentren in die Studie aufgenommen. Das Randomisierungsschema und die

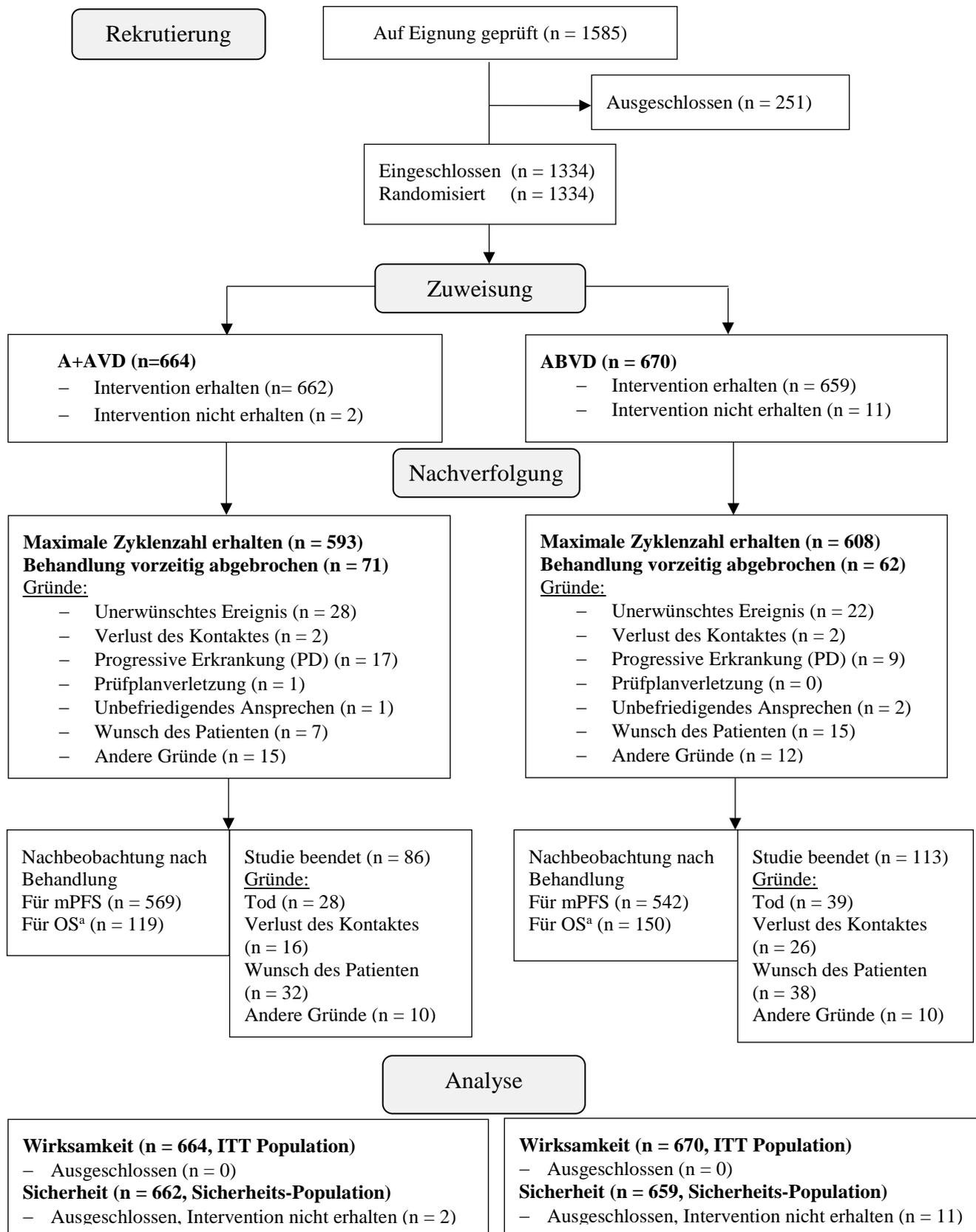
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Codes wurden von Millennium (Takeda Department of Statistics) generiert. Die Zuteilung zur Behandlungsgruppe erfolgte mit einem interaktivem Voice-Response-System (IVRS)/interaktivem Web-Response-System (IWRS) mit Hilfe der IXRS [®] -Technik der Firma Almac (42).
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie wurde offen durchgeführt. Patienten und behandelnde Ärzte kannten die Behandlungszuteilung. Die Mitglieder des IRF waren für die Behandlungszuteilung verblindet. In Bezug auf die aggregierten Studiendaten waren Patienten, Prüfarzte und Vertreter des Sponsors verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primäres Zielkriterium</p> <p>Die finale Analyse des mPFS gemäß IRF-Beurteilung (primärer Endpunkt) war nach Auftreten von etwa 260 mPFS-Ereignissen geplant. Es wurde geschätzt, dass dies ungefähr 36 Monate nach Randomisierung des letzten Patienten der Fall sein wird (13).</p> <p>Das mPFS gemäß IRF-Beurteilung in beiden Behandlungsarmen wurde mit Log-Rank-Test stratifiziert für Region und IPFP-Risikofaktor analysiert. Das Hazard Ratio plus 95 %-Konfidenzintervall wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell mit Behandlung als erklärender Variable ermittelt. Kaplan-Meier-Überlebenskurven, Kaplan-Meier 25., 50. (Median) und 75. Perzentile mit zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervallen werden ebenfalls für beide Behandlungsgruppen berechnet.</p> <p>Zusätzlich wurden stratifizierte Cox-Regressions-Modelle angewendet, um die Behandlungseffekte auf das mPFS adjustiert für die prognostischen Faktoren Alter, Rasse (weiß/nicht weiß), Baseline-ECOG-Score, Baseline Stadium, Baseline-B-Symptome (ja/nein) und PET-Befunde nach Zyklus 2 zu bewerten.</p> <p>mPFS-Sensitivitätsanalysen bewerteten die Robustheit der Behandlungseffekte (mPFS gemäß Prüfarztbeurteilung; nicht komplettes Ansprechen als mPFS-Ereignis oder mPFS-Datum = Zeitpunkt der ersten Dosis der Zweitlinientherapie). Weitere Analysen variierten die Handhabung nicht erfolgreicher Untersuchungen oder der Zensurregeln.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <p>Das Gesamtüberleben ist der sekundäre Haupt-Endpunkt. Der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Endpunkt wird hierarchisch auf einem einseitigen 0,025-Niveau auf statistische Signifikanz getestet, wenn der primäre Endpunkt, das mPFS, statistisch signifikant ist.</p> <p>Es waren zwei Analysen des Gesamtüberlebens geplant, eine Zwischenanalyse zum Zeitpunkt der finalen mPFS-Analyse und eine finale Analyse nach Auftreten von 112 Todesfällen (Kontrolle des Typ I-Fehlers mit dem O'Brien-Fleming-Verfahren).</p> <p>Der Analyse des Gesamtüberlebens erfolgte mit Log-Rank-Test stratifiziert für Region und Anzahl der IPFP-Risikofaktoren in der ITT-Population. Die Hazard Ratios und zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalle werden mit einem stratifizierten Cox-Regressions-Modell geschätzt. Mit dem Kaplan-Meier-Verfahren wird die Verteilung des Gesamtüberlebens in beiden Behandlungsgruppen geschätzt. Kaplan-Meier 25., 50. (Median) und 75. Perzentile mit zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervallen werden ebenfalls berechnet.</p> <p>Zusätzlich wurden stratifizierte Cox-Regressions-Modelle angewendet, um die Behandlungseffekte auf das Gesamtüberleben adjustiert für die prognostischen Faktoren Alter, Rasse (weiß/nicht weiß), Baseline-ECOG-Score, Baseline Stadium, Baseline-B-Symptome (ja/nein) und PET-Befunde nach Zyklus 2 zu bewerten.</p> <p>Die anderen ‚Zeit bis zum Ereignis‘-Endpunkte werden in derselben Weise wie die Zeit bis zum Tod (beschrieben beim Endpunkt Gesamtüberleben) analysiert.</p> <p>Binäre Endpunkte wie die komplette Remissionsrate (CR) wurden in folgender Weise analysiert:</p> <p>Die CR war definiert als Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit CR am Ende der randomisierten Behandlung mit A+AVD bzw. ABVD. Die Ansprechraten der beiden Behandlungsgruppen wurden mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test (CMH) stratifiziert für Region und Zahl der IPFP-Risikofaktoren analysiert (relatives Risiko sowie Odds Ratio plus 95 %-Konfidenzintervall, absolute Differenz plus 95 %-Konfidenzintervall). Die CMH Chi-Quadrat-p-Werte werden ebenfalls dargestellt. Weiterhin werden logistische Regressionsmodelle nach Adjustierung für die prognostischen Faktoren Alter, Rasse (weiß/nicht weiß), Baseline-ECOG-Score, Baseline-Stadium, Baseline-B-Symptome (ja/nein) und PET-Befunde nach Zyklus 2 durchgeführt. Nicht evaluierbare Patienten werden in der primären CR-Analyse als „nicht-CR“ gewertet. In weiteren Analysen wird das CR per IRF in der Response-evaluable Population sowie das CR gemäß Prüfarzt analysiert.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen des primären Endpunkts (mPFS) waren für folgende Merkmale geplant: Alter (<70 Jahre/≥70 Jahre), Region (Nordamerika, Europa, Asien), Anzahl der IPFP-Risikofaktoren (0-1; 2-3; 4-7), Baseline-Malignom-Stadium (Stadium III/Stadium IV), Baseline B-Symptome (ja/nein), PET-Befund nach Zyklus 2 (positiv/negativ), Deauville-Score des PET-Befunds nach Zyklus 2 (<5/ 5), Verabreichung einer alternativen Erstlinien-Therapie (ja/nein). Außerdem war eine Analyse des mPFS in der Per-Protocol-Population geplant.
Resultate		
13	Patientenfluss	1.585 Patienten wurden auf Eignung für die Aufnahme in diese

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	(inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Studie gescreent (15). 251 Patienten wurden als Screening-Failures eingestuft. Bei 187 Patienten lag wenigstens ein Einschlusskriterium nicht vor und 64 Patienten wurde aufgrund eines Ausschlusskriteriums nicht berücksichtigt. Die verbleibenden 1334 Patienten wurden randomisiert.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/ Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) A+AVD: n = 664 ABVD: n = 670</p> <p>b) A+AVD: n = 662 ABVD: n = 659</p> <p>c) A+AVD: n = 664 ABVD: n = 670</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Patienten, die die maximale Zahl Behandlungszyklen gemäß Prüfplan erhalten haben A+AVD: n = 593 ABVD: n = 608</p> <p>Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben A+AVD: n = 71</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis (n = 28) • Wunsch des Patienten (n = 7) • Progressive Erkrankung (PD) (n = 17) • Unbefriedigendes Ansprechen auf die Therapie (n = 1) • Verlust des Kontaktes (n = 2) • Prüfplanverletzung (n = 1) • Andere Gründe (n = 15) <p>Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben ABVD: n = 62</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschtes Ereignis (n = 22) • Wunsch des Patienten (n = 15) • Progressive Erkrankung (PD) (n = 9) • Unbefriedigendes Ansprechen auf die Therapie (n = 2) • Verlust des Kontaktes (n = 2) • Prüfplanverletzung (n = 0) • Andere Gründe (n = 12) <p>Aus der Studie ausgeschiedene Patienten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>A-AVD: n = 86</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wunsch des Patienten (n = 32) • Tod (n = 28) • Verlust des Kontaktes (n = 16) • Andere Gründe (n = 10) <p>Aus der Studie ausgeschiedene Patienten ABVD: n = 113</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wunsch des Patienten (n = 38) • Tod (n = 39) • Verlust des Kontaktes (n = 26) • Andere Gründe (n = 10) <p>Randomisierte ausgeschlossene Patienten A+AVD ITT-Population: n = 664 Aus der Analyse ausgeschlossen: n = 0 Sicherheitspopulation: n = 662 Aus der Analyse ausgeschlossen: n = 2</p> <p>ABVD ITT-Population: n = 670 Aus der Analyse ausgeschlossen: n = 0 Sicherheitspopulation: n = 659 Aus der Analyse ausgeschlossen: n = 11</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Der erste Patient unterzeichnete am 9. November 2012 die Einverständniserklärung. Der Patienteneinschluss in die Studie endete am 13. Januar 2016. Die letzte Visite des letzten Patienten vor dem Datenschnitt erfolgte 20. April 2017.</p> <p>Der Datenschnitt für die finale Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts mPFS erfolgte am 20. April 2017. Das Schließen der Datenbasis für den klinischen Studienbericht erfolgte am 12. Juni 2017. Der klinische Studienbericht wurde am 28. August 2017 abgeschlossen.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	<p>Die Studie wurde wie geplant durchgeführt und analysiert. Nach Abschluss der Studienbehandlung werden alle Patienten bis zur Rücknahme des Einverständnisses, zum Verlust des Kontaktes (Lost to Follow up), Tod oder bis zum Studienabschluss bis zur finalen Analyse des Gesamtüberlebens weiter in der Studie. Die finale Analyse des Gesamtüberlebens ist nach 112 Todesfällen geplant. Es wird geschätzt, dass dies etwa Jahre nach der Randomisierung des letzten Patienten der Fall sein wird.</p>
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



^a nur möglich für Patienten, die den mPFS follow up beendet hatten oder niemals an der mPFS-Nachbeobachtung teilnahmen.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-111 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ECHELON-1 (C25003)

Studie: ECHELON-1 (C25003)

Tabelle: Liste der für die Bewertung der Studie ECHELON-1 (C25003) herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Prüfplan der Studie (CSP) Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2015 A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of A+AVD Versus ABVD as Frontline Therapy in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma Clinical Study Protocol C25003 Amendment 7 vom 2. März 2015 (9)	A
Klinischer Studienbericht (CSR) Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2017 A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of A+AVD Versus ABVD as Frontline Therapy in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma Clinical Study Report C25003 vom 28. August 2017 (15)	B
Statistischer Analyseplan (SAP) Millennium Pharmaceuticals, Inc. 2015 A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of A+AVD Versus ABVD as Frontline Therapy in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma Statistical Analysis Plan, Study C25003 vom 10. März 2015 (13)	C
Zusatzanalysen Studie ECHELON-1 Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG 2018 (14)	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die Studie wurde offen durchgeführt, die Patienten kannten die Behandlungsallokation. Das Ansprechen auf die Therapie und die Beurteilung des Krankheitsstatus wurden jedoch von einem für die Behandlungsallokation verblindeten IRF entsprechend den revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome beurteilt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde offen durchgeführt, die behandelnden Personen kannten die Behandlungsallokation.

Das Ansprechen auf die Therapie und die Beurteilung des Krankheitsstatus wurden jedoch von einem für die Behandlungsallokation verblindeten IRF entsprechend den revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome beurteilt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

ECHELON-1 ist eine randomisierte Studie. Die Randomisierung wurde zentral und stratifiziert durchgeführt. Die Zuteilung zur Behandlungsgruppe erfolgte mit einem interaktivem Voice-Response-System (IVRS)/interaktivem Web-Response-System (IWRS) mit Hilfe der IXRS®-Technik der Firma Almac (42). Daher wird von einer adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen. Die Studie wurde offen durchgeführt, das heißt weder die Patienten noch die behandelnden Personen waren verblindet. Das Ansprechen auf die Therapie und die Beurteilung des Krankheitsstatus wurden jedoch von einem für die Behandlungsallokation verblindeten IRF entsprechend den revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome (10) beurteilt. Damit wurden die wesentlichen Morbiditäts-Endpunkte verblindet beurteilt. Die Auswirkungen der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen werden auf Endpunktebene betrachtet. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es ergaben sich keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotential der Studie ECHELON-1 auf Studienebene als gering eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben erfolgte durch die Prüfarzte, denen die Behandlungsallokation der Patienten bekannt war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Das Gesamtüberleben stellt einen objektiven, vom Betrachter unabhängigen Endpunkt dar. Die Analyse des Endpunktes war prädefiniert und erfolgte wie geplant.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben wird deshalb insgesamt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Therapieversagen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Endpunktkomponenten wurden teilweise durch die nicht verblindeten Prüfarzte (Mortalität, Folgetherapie) und teilweise durch das für die Behandlungsallokation verblindete unabhängige Prüfkomitee (IRF) (Progression, unvollständiges Ansprechen) erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Erhebung der Therapieversagens-Komponenten Progression und unvollständiges Ansprechen (PET-Befund) erfolgte durch ein unabhängiges Prüfkomitee, das für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet war. Der Prüfarzt, dem die Behandlungsallokation bekannt war, leitete die antineoplastische Folgetherapie ein. Außerdem erhob der Prüfarzt die Komponente Überleben. Das Überleben stellt jedoch einen objektiven, vom Betrachter unabhängigen Endpunkt dar. Die Analyse des Endpunktes Therapieversagen war prädefiniert und erfolgte wie geplant.

Trotz des offenen Studiendesigns kann das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt aufgrund der IRF-verblindeten Erhebung der Komponenten Progression und unvollständiges Ansprechen insgesamt als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Studie wurde offen durchgeführt. Patienten und Prüfarzte kannten die Behandlungsallokation. Die Erhebung der Endpunktkomponente Progression erfolgte jedoch durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRF), das für die Behandlungsallokation verblindet war. Die Erhebung der Komponente Tod erfolgte offen durch die Prüfarzte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Erhebung des primären Endpunkts mPFS wirkte sich auf das PFS gemäß IRF aus, da nach einem mPFS-Ereignis keine weiteren Erhebungen des Ansprechstatus durch das IRF vorgesehen waren. Bei der Erhebung des PFS durch die Prüfarzte gab es diese Einschränkung nicht, allerdings kannten die Prüfarzte die Behandlungsallokation der Patienten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde

adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Erhebung der PFS-Komponente Progression erfolgte durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRF), das für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet war. Das Überleben wurde vom Prüfarzt erhoben. Die vom Prüfplan vorgegebene Studiendurchführung in Bezug auf den primären Endpunkt mPFS hatte jedoch das Potential die Bestimmung des PFS durch das IRF zu beeinflussen, da nach einem mPFS-Ereignis keine weiteren Ansprechbeurteilungen durch das IRF vorgesehen waren. Bei der Erhebung des PFS durch die Prüfarzte gab es diese Einschränkung nicht, allerdings kannten die Prüfarzte die Behandlungsallokation der Patienten. Aufgrund des offenen Studiendesigns und der PFS-Beeinflussung durch das mPFS wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als hoch eingestuft.

Endpunkt: Vollständige Remission (CR)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte durch ein unabhängiges Prüfkomitee, das für die Behandlungsallokation verblindet war. Ansonsten erfolgte die Durchführung der Studie jedoch offen, d.h. Patienten und Prüfarzte kannten die Behandlungsallokation.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Erhebung der vollständigen Remission erfolgte durch ein unabhängiges Prüfungsausschuss (IRF), das für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet war. Die Analyse des Endpunktes CR war prädefiniert und erfolgte wie geplant.

Trotz des offenen Studiendesigns wird aufgrund der verblindeten Endpunkterhebung das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben (EFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die Studie wurde offen durchgeführt. Patienten und Prüfarzte kannten die Behandlungsallokation. Die Erhebung der Endpunktkomponente Progression erfolgte jedoch durch ein unabhängiges Prüfungsausschuss (IRF), das für die Behandlungsallokation verblindet war. Die Erhebung der Komponenten Tod und Behandlungsabbruch erfolgte offen durch die Prüfarzte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Erhebung des Endpunkts erfolgte teilweise (Progression) durch ein unabhängiges Prüfkomitee, das für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet war. Die Komponenten vorzeitiger Abbruch der randomisierten Behandlung und Tod jeder Ursache wurden durch nicht verblindete Prüfer erhoben. Die Analyse des Endpunktes war prädefiniert und erfolgte wie geplant.

Trotz des offenen Studiendesigns kann das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt aufgrund der IRF-verblindeten Erhebung der Komponenten Progression insgesamt als niedrig eingestuft werden.

Endpunkt: Krankheitsfreies Überleben (EFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Erfassung von Rezidiven erfolgte durch ein unabhängiges Prüfkomitee, das für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet war. Die Erfassung der Komponenten lymphombedingter Tod und akute Behandlungstoxizität erfolgte durch die Prüfer.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte in der Subpopulation der Patienten mit CR

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Erhebung des Endpunktes erfolgte in der Subpopulation der Patienten mit CR. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Erfassung von Rezidiven erfolgte durch ein unabhängiges Prüfkomitee, das für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet war. Die Erfassung der Komponenten lymphombedingter Tod und akute Behandlungstoxizität erfolgte durch die Prüfärzte. Die Analyse des Endpunktes DFS war prädefiniert und erfolgte wie geplant. Trotz des offenen Studiendesigns wird aufgrund der verblindeten Endpunkterhebung das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte durch ein unabhängiges Prüfkomitee, das für die Behandlungsallokation verblindet war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Erhebung der objektiven Ansprechrate (ORR) erfolgte durch ein unabhängiges Prüfkomitee, das für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet war. Die Analyse des Endpunktes ORR war prädefiniert und erfolgte wie geplant.

Trotz des offenen Studiendesigns wird aufgrund der verblindeten Endpunkterhebung das Verzerrungspotential für den Endpunkt ORR als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Dauer des Ansprechens**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Endpunkt wurde durch ein unabhängiges Prüfkomitee, das für die Behandlungsallokation der Patienten verblindet war, erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte in der Subpopulation der Patienten mit CR oder PR.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Erhebung des Endpunktes erfolgte in der Subpopulation der Patienten mit CR oder PR. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch ein unabhängiges Prüfungsausschuss, das für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet war. Die Analyse des Endpunktes Dauer des Ansprechens war prädefiniert und erfolgte wie geplant.

Trotz des offenen Studiendesigns wird aufgrund der verblindeten Endpunkterhebung das Verzerrungspotential für den Endpunkt Dauer des Ansprechens als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Dauer der vollständigen Remission (DOCR)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Der Endpunkt wurde durch ein unabhängiges Prüfungsausschuss, das für die Behandlungsallokation der Patienten verblindet war, erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte in der Subpopulation der Patienten mit CR.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, die Erhebung des Endpunktes erfolgte in der Subpopulation der Patienten mit CR. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch ein unabhängiges Prüfkomitee, das für die Behandlungsallokation des Patienten verblindet war. Die Analyse des Endpunktes Dauer der vollständigen Remission war prädefiniert und erfolgte wie geplant. Trotz des offenen Studiendesigns wird aufgrund der verblindeten Endpunkterhebung das Verzerrungspotential für den Endpunkt Dauer der vollständigen Remission als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT)/ Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie ((TSNT)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Der Endpunkt wurde von den nicht verblindeten Prüfarzten erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie und die Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie waren post-hoc definierte Endpunkte und wurden vom nicht verblindeten Prüfarzt erhoben.

Das Verzerrungspotential für die Endpunkte Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie (TTNT) und Zeit bis zur zweiten antineoplastischen Folgetherapie (TTSNT) werden in der Gesamtschau als hoch eingestuft.

Endpunkte: Symptome

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die Studie wurde offen durchgeführt. Die Patienten, die die Fragebögen ausfüllten, kannten die

Behandlungsallokation.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Patienten kannten die Behandlungsallokation.

Wegen des offenen Studiendesigns und möglicher subjektiver Beeinflussungen der Patienten aufgrund der Kenntnis der Behandlungsallokation wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Symptome als hoch eingestuft.

Endpunkt: EQ-5D VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Patienten, die die Fragebögen ausfüllten, kannten ihre Behandlungsallokation.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Die präsentierten Analysen wurden nicht für unterschiedliche Ausgangswerte adjustiert.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Patienten kannten die Behandlungsallokation. Die präsentierten Analysen wurden nicht für unterschiedliche Ausgangswerte adjustiert.

Wegen des offenen Studiendesigns und möglicher subjektiver Beeinflussungen der Patienten aufgrund der Kenntnis der Behandlungsallokation wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt EQ-5D als hoch eingestuft.

Endpunkte: EORTC QLQ-C30 Lebensqualität/Funktionsskalen

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Studie wurde offen durchgeführt. Die Patienten, die die Fragebögen ausfüllten, kannten die Behandlungsallokation.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Die Patienten kannten die Behandlungsallokation.

Wegen des offenen Studiendesigns und möglicher subjektiver Beeinflussungen der Patienten aufgrund der Kenntnis der Behandlungsallokation wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Studie wurde offen durchgeführt. Patienten und Prüferärzte kannten die Behandlungsallokation.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Das Potenzial für eine Verzerrung wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und andere Aspekte, die das Verzerrungspotential erhöhen könnten, finden sich in der Studiendokumentation nicht. Patienten und Prüferärzte kannten die Behandlungsallokation.

Wegen des offenen Studiendesigns und möglicher subjektiver Beeinflussungen der Patienten und Prüferärzte aufgrund der Kenntnis der Behandlungsallokation wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
