

# Nutzenbewertung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

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

**5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Brentuximab Vedotin (nAWG)**

Datum der Veröffentlichung: 15. September 2020

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis .....	6
Hintergrund.....	8
1 Fragestellung.....	9
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	10
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung .....	10
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie .....	11
2.3 Endpunkte.....	19
2.3.1 Mortalität.....	20
2.3.2 Morbidität.....	21
2.3.3 Lebensqualität .....	43
2.3.4 Sicherheit .....	44
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	47
2.4 Statistische Methoden .....	49
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	52
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie.....	55
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....	55
3.2 Mortalität .....	60
3.3 Morbidität .....	62
3.4 Lebensqualität .....	70
3.5 Sicherheit.....	71
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	77
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Brentuximab Vedotin .....	77
4.2 Design und Methodik der Studie ECHELON-2 .....	77
4.3 Mortalität .....	81
4.4 Morbidität .....	82
4.5 Lebensqualität .....	85
4.6 Sicherheit.....	86
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	88
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....	89
Referenzen .....	92
Anhang .....	94

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis .....	10
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ECHELON-2 .....	11
Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie ECHELON-2 .....	16
Tabelle 4: Protokolländerungen der Studie ECHELON-2 .....	18
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie ECHELON-2 .....	19
Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ECHELON-2 .....	48
Tabelle 7: Relevante Analysepopulationen .....	49
Tabelle 8: Stichprobengrößen der Analysepopulationen der Studie ECHELON-2 .....	50
Tabelle 9: Verzerrungspotential der Studie ECHELON-2 .....	52
Tabelle 10: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ECHELON-2 .....	52
Tabelle 11: Allgemeine Angaben der Studie ECHELON-2 und der zulassungskonformen Subgruppe.....	55
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie ECHELON-2; zulassungskonforme Subpopulation sALCL.....	56
Tabelle 13: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie ECHELON-2; zulassungskonforme Sicherheitspopulation sALCL.....	58
Tabelle 14: Folgetherapien, Studie ECHELON-2, zulassungskonforme Sicherheitspopulation; Datenschnitt 15.08.2018 .....	59
Tabelle 15: Gesamtüberleben; zulassungskonforme Subpopulation der Studie ECHELON-2.....	60
Tabelle 16: Vollständige Remission gemäß IRF; zulassungskonforme Subpopulation der Studie ECHELON-2, Datenschnitt 15.08.2018.....	62
Tabelle 17: Rezidivfreies Überleben; Personen der zulassungskonformen Subpopulation mit CR zu Behandlungsende der Studie ECHELON-2.....	63
Tabelle 18: Nachhaltige CR; zulassungskonforme Subpopulation der Studie ECHELON-2.....	64
Tabelle 19: Rücklaufquote für die EQ-5D-VAS bezogen auf alle zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Personen; Studie ECHELON-2; Datenschnitt: 15.08.2018.....	65
Tabelle 20: Veränderung in der EQ-5D-VAS in der Studie ECHELON-2; zulassungskonforme ITT-Subpopulation, Datenschnitt: 15.08.2018 .....	66
Tabelle 21: Rücklaufquote für den EORTC QLQ-C30 bezogen auf alle zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Personen; Studie ECHELON-2; Datenschnitt: 15.08.2018 .....	66
Tabelle 22: Symptom-Skalen und Symptom-Items des EORTC QLQ-C30; zulassungskonforme ITT-Subpopulation der Studie ECHELON-2; Datenschnitt: 15.08.2018 .....	67

Tabelle 23:	Rücklaufquote für die FACT/GOG-Ntx bezogen auf alle zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Personen; Studie ECHELON-2, Datenschnitt: 15.08.2018.....	69
Tabelle 24:	Veränderung in der FACT/GOG-Ntx in der Studie ECHELON-2; zulassungskonforme ITT-Subpopulation .....	69
Tabelle 25:	Skalen der Lebensqualität (Funktionsskalen) des EORTC QLQ-C30; zulassungskonforme ITT-Subpopulation der Studie ECHELON-2; Datenschnitt: 15.08.2018 .....	70
Tabelle 26:	Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in der Studie ECHELON-2; zulassungskonforme Sicherheitspopulation; Datenschnitt 15.08.2018 .....	72
Tabelle 27:	UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ oder bei mindestens 10 Testpersonen und $1\%$ nach Systemorganklassen und Preferred Terms in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie ECHELON-2; zulassungskonforme Sicherheitspopulation; Datenschnitt 15.08.2018 .....	72
Tabelle 28:	Schwere UE $\geq$ Grad 3 mit Inzidenz $\geq 5\%$ oder bei $1\%$ und bei mindestens 10 Testpersonen nach SOC und PT in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie ECHELON-2; zulassungskonforme Sicherheitspopulation; Datenschnitt 15.08.2018 ...	74
Tabelle 29:	SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ oder $1\%$ und bei mindestens 10 Testpersonen nach SOC und PT in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie ECHELON-2; zulassungskonforme Sicherheitspopulation; Datenschnitt 15.08.2018 .....	75
Tabelle 30:	Periphere Neuropathien und deren Rückbildung; zulassungskonforme Sicherheitspopulation der Studie ECHELON-2, Datenschnitt 15.08.2018 .....	76
Tabelle 31:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der zulassungskonformen Subpopulation sALCL der Studie ECHELON-2 .....	89
Tabelle 32:	Ereignisfreies Überleben; zulassungskonforme Subpopulation der Studie ECHELON-2 .....	94
Tabelle 33:	Revidierte Ansprechkriterien für maligne Lymphome gemäß Cheson et al. 2007 .....	96

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben, zulassungskonforme Subpopulation der Studie ECHELON-2; Datenschnitt 25.09.2019 .....	61
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für Rezidivfreies Überleben, zulassungskonforme Subpopulation mit CR zu Behandlungsende der Studie ECHELON-2; Datenschnitt 25.09.2019.....	64
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für EFS bewertet durch lokales Prüfpersonal, zulassungskonforme Subpopulation der Studie ECHELON-2; Datenschnitt 25.09.2019.....	95

## Abkürzungsverzeichnis

A+CHP	Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison
AITL	Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALK+	ALK-positiv
ALK-	ALK-negativ
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
ATLL	Adulte(s) T-Zell-Leukämie/-Lymphom
BV	Brentuximab Vedotin
CD30	Cluster of Differentiation 30
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
CHP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison
CR	Vollständige Remission
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EATL	Enteropathieassoziiertes T-Zell-Lymphom
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EFS	Event-free survival (ereignisfreies Überleben)
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30
EoT	Behandlungsende
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FACT/GOG-Ntx	Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HSTL	Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom
HTLV-1	Humanes T-lymphotropes Virus 1
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IRF	Independent Review Facility (Unabhängiges Prüfkomitee)
IPI	International Prognostic Index (Internationaler prognostischer Index)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat

i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Mixed model repeated measures (gemischtes Modell mit wiederholten Messungen)
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NOS	Not other specified (nicht weiter spezifiziert)
ORR	Objektive Ansprechrate
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
PR	Partielle Remission
PRO	Patient Reported Outcomes (patientenberichtete Endpunkte)
PT	Preferred Term/s
PTCL	Peripheres T-Zell-Lymphom
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled trial/s (randomisierte kontrollierte Studie/n)
RR	Relatives Risiko
sALCL	Systemic anaplastic large-cell lymphoma (systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom)
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse/n
SPD	Summe der Produktdiameter
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
SZT	Stammzelltransplantation
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
ULN	Upper Limit of Normal
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization

## Hintergrund

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

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

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

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin in seiner Sitzung am 08. September 2020 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 10. Juni 2020 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 15. September 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.



## 1 Fragestellung

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

- Adcetris wird in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) angewendet.

## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für Nutzenbewertung	Gründe, warum Studie nicht relevant für Nutzenbewertung
<i>Studien zum Wirkstoff</i>				
ECHELON-2 (SGN35-014) <sup>1)</sup>	Ja	Ja	Ja	
SGN35-012 <sup>2)</sup>	Nein	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>Studienpopulation außerhalb des Anwendungsgebiets (rezidiertes oder refraktäres Non-Hodgkin Lymphom; überwiegend diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)</li> <li>Einarmiges Studiendesign</li> </ul>
SGN35-011 <sup>2)</sup>	Nein	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>Studienpopulation teilweise außerhalb des Anwendungsgebiets (Personen mit zuvor unbehandelten CD30-positiven, reifen T-Zell- und NK-Zell-Neoplasien)</li> <li>Dosisfindungsstudie; von der Zulassung abweichende Dosierungen von BV</li> <li>Unkontrolliert</li> </ul>

<sup>1)</sup> Zulassungsrelevante pivotale Studie gemäß EPAR

<sup>2)</sup> Supportive zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR

Abkürzungen: BV: Brentuximab Vedotin; EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Für die Nutzenbewertung wird die pivotale Phase-III-Studie ECHELON-2 (SGN35-014) herangezogen (Tabelle 1). Der pU legt in seinem Dossier die Ergebnisse der Subgruppenanalyse gemäß dem Anwendungsgebiet für die Patientinnen und Patienten mit bislang unbehandeltem sALCL der pivotalen Studie ECHELON-2 vor, in der verschiedene CD30-positive, periphere T-Zell-Lymphome (auch T-Zell-Lymphome, die nicht dem Anwendungsgebiet entsprechen) eingeschlossen wurden.

Bei den beiden supportiven, unkontrollierten Studien SGN35-011 (Phase I, Dosisfindungsstudie) und SGN35-012 (Phase II, einarmig) umfassen die Studienpopulationen höchstens zu einem Teil das vorliegende Anwendungsgebiet. Zudem liegt mit der Studie ECHELON-2 ein RCT vor (höheres Evidenzlevel). Die beiden supportiven Studien werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

### Zur Nutzenbewertung für Brentuximab Vedotin wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Brentuximab Vedotin [16]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie ECHELON-2 [12,13,14] einschließlich Zusatzanalysen für die bewertungsrelevante Subgruppe [17]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [4]
- Publikation zur Studie ECHELON-2: Horwitz et al., 2019 [6]

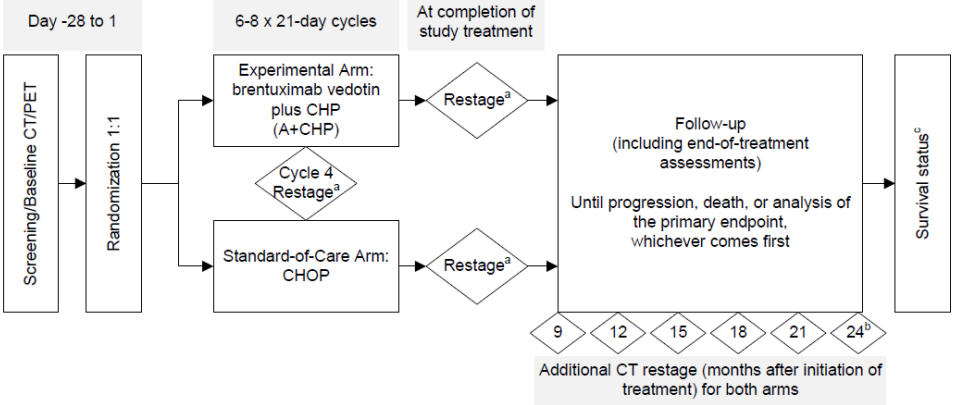
## 2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Brentuximab Vedotin basieren auf der pivotalen Zulassungsstudie ECHELON-2 (SGN35-014). Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 2 und Tabelle 3 charakterisiert. Aufgrund des Zulassungsstatus ist für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die zulassungskonforme Subpopulation von Personen mit diagnostiziertem sALCL relevant.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ECHELON-2

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p>Die Studie ECHELON-2 ist eine multizentrische, doppelt-blinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign (1:1) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (A+CHP) im Vergleich zu Polychemotherapie CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) in der Behandlung von unbehandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit verschiedenen CD30-positiven peripheren T-Zell-Lymphomen (PTCL). Dazu zählen folgende Subtypen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sALCL (ALK-negatives sALCL, ALK-positives sALCL mit einem IPI-Score <math>\geq 2</math>)</li> <li>• PTCL ohne weitere Spezifizierung (PTCL-NOS)</li> <li>• Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AITL)</li> <li>• Adulte(s) T-Zell-Leukämie/-Lymphom (ATLL; nur HTLV-1-positiver akuter Typ und HTLV-1-positiver Lymphom-Typ)</li> <li>• Enteropathieassoziiertes T-Zell-Lymphom (EATL)</li> <li>• Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom (HSTL)</li> </ul> <p>Brentuximab Vedotin sowie Vincristin wurden in einem Doppel-Dummy-Design verabreicht. Das primäre Studienziel war der Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) zwischen den beiden Behandlungsgruppen entsprechend der Beurteilung durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRF).</p> <p>Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten auf die Behandlungsarme (1:1) erfolgte stratifiziert nach folgenden Faktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anaplastische Lymphomkinase (ALK) positives sALCL (lokal erfolgte pathologische Bestimmung): ja vs. nein (alle anderen Subtypen)</li> <li>• Internationaler prognostischer Index (IPI) Score: 0–1 vs. 2–3 vs. 4–5</li> </ul> <p>Die Studie gliederte sich in folgende Studienperioden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening (Tag -28 bis Tag 1): Ein- und Ausschlusskriterien werden überprüft. Es wurden nur Personen eingeschlossen, bei denen durch das lokale Studienzentrum</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>die Diagnose histologisch abgesichert wurde (inklusive CD30-positiv-Status und ALK-Status bei Personen mit sALCL). Neben der Einverständniserklärung werden u. a. IPI-Score, HTLV-1-Status, Anamnese erfasst sowie ein CT (Brust, Hals, Abdomen und Becken) und PET erhoben.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline-Erhebung (Tag -7 bis Tag 1): Erhebung von Größe und Gewicht, Elektrokardiogramm, Schwangerschaftstest, ECOG-PS-Status, klinische Laborparameter (u. a. Blutwerte wie Leukozytenanzahl, Trombozytenanzahl) und Randomisierung (nach Studieneinschluss und innerhalb eines Werktages, bevor die erste Studienmedikation verabreicht werden soll)</li> <li>• Behandlungsperiode bestehend aus 6 oder 8 21-tägigen Therapiezyklen mit einer Krankheitsbewertung (CT und PET) nach vier Zyklen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 6 oder 8 Zyklen (Entscheidung durch Studienarzt/Studienärztin)</li> <li>○ Tag 1 jedes Zyklus: u. a. klinische Lymphom-Untersuchung (innerhalb von 48 Stunden vor Beginn des Zyklus: umfasst klinische Untersuchung und Untersuchung von Lymphom-Anzeichen und -Symptomen; inkl. B-Symptomatik); ECOG-PS, klinische Laborparameter, PRO-Fragebögen; anschließend Verabreichung der ersten Studienmedikation</li> <li>○ Zyklus 4, Tag 15–21: Restaging durch CT und PET-Scan, ggf. Knochenmarkspunktion</li> <li>○ Letzter geplanter Zyklus, Tag 15–21: Restaging durch CT und PET-Scan und Lymphom-Erfassung</li> <li>○ Erhebung zum Behandlungsende (EoT), 30–37 Tage nach der letzten Studienmedikation: u. a. ECOG-PS, klinische Laborparameter, PRO-Fragebögen sowie Restaging durch CT und PET-Scan und Lymphom-Erfassung (falls nicht schon nach letztem geplanten Zyklus erfolgt)</li> <li>○ Personen, die die Therapie abbrechen, gehen in das Follow-up über bis zur Progression, Tod oder Studienende</li> </ul> </li> <li>• Nachbeobachtung (Follow-up): Studienteilnehmende ohne Krankheitsprogression (durch Prüfpersonal diagnostiziert) gemäß der revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome der „International Working Group“ nach Cheson et al. 2007 [2] (siehe Anhang) nahmen an der Nachbeobachtung teil. Zu den Zeitpunkten 9, 12, 15, 18, 21 und 24 Monate (<math>\pm</math> 1 Woche) nach Verabreichung der ersten Studienmedikation wurde ein Restaging (mit CT und Lymphom-Erfassung) durchgeführt sowie anschließend alle 6 Monate (<math>\pm</math> 1 Woche), sofern nicht vorher ein Progress (durch Prüfpersonal diagnostiziert), Tod oder die Analyse des primären Endpunktes durchgeführt wurde<sup>1)</sup>.</li> <li>• Überlebens-Nachbeobachtung: Sobald eine Person eine Krankheitsprogression erleidet (gemäß der o. g. Cheson-Kriterien durch das Studienpersonal), wird sie der Überlebens-Nachbeobachtung zugewiesen. Dabei werden alle 6 Monate (<math>\pm</math> 1 Woche) u. a. der Überlebensstatus und weitere antineoplastische Folgetherapien erfasst (Mindeststandard Telefonanruf) bis zum Tod oder dem Studienende.</li> <li>• Studienende / Ende der Nachbeobachtung: Das Datum und der Grund des Studienabbruchs wird dokumentiert (Abbruchgründe: Zurückziehen der Einverständniserklärung, Studienabbruch durch pU, Lost-to-Follow-up, Tod, andere Gründe)</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	 <p>a CT and PET scans required b Additional CT scans every 6 months thereafter until progression per investigator, death, or analysis of the primary endpoint, whichever comes first c For patients with documented progression, continued follow-up for survival every 6 months until death or study closure, whichever comes first</p>
<b>Population</b>	<b>Wesentliche Einschlusskriterien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neu diagnostiziertes CD30-positives (immunohistochemisch bestätigt) reifes T-Zell-Lymphom nach der revidierten europäisch-amerikanischen WHO-Lymphom-Klassifikation aus dem Jahr 2008 (durch lokales Studienzentrum diagnostiziert). Berücksichtigte Subtypen: sALCL (ALK-negatives sALCL, ALK-positives sALCL mit einem IPI-Score <math>\geq 2</math>), PTCL-NOS, AITL, ATLL (nur HTLV-1-positiver akuter Typ und HTLV-1-positiver Lymphom-Typ), EATL und HSTL</li> <li>• Radiologische Messung: Fluordesoxyglucose (FDG)-avide Erkrankung (mit FDG-PET messbar) und messbar im CT (min. 1,5 cm messbare Erkrankung) durch die/den jeweilige/n lokale/n Radiologin/Radiologen</li> <li>• Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• ECOG-PS <math>\leq 2</math></li> <li>• Erfüllung folgender Baseline-Laborparameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bilirubin <math>\leq 1,5</math>-facher ULN („upper limit of normal“, oberer Normwert) oder <math>\leq 3</math>-facher ULN für Studienteilnehmende mit Morbus Meulengracht (Gilbert-Syndrom) oder dokumentierter hepatischer Lymphombeteiligung</li> <li>○ Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) <math>\leq 3</math>-facher ULN oder <math>\leq 5</math>-facher ULN für Studienteilnehmer mit dokumentierte hepatischer Lymphom-Beteiligung</li> <li>○ Serum-Kreatinin <math>\leq 2</math>-facher ULN</li> <li>○ Absolute Neutrophilenzahl (ANC) <math>\geq 1000/\mu\text{L}</math> (sofern keine dokumentierte Lymphombeteiligung des Knochenmarks vorliegt)</li> <li>○ Thrombozytenzahl <math>\geq 50.000/\mu\text{L}</math> (sofern keine dokumentierte Lymphombeteiligung des Knochenmarks vorliegt)</li> </ul> </li> </ul> <b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anamnese eines anderen invasiven Karzinoms, eines hämatologischen Malignoms oder eines myelodysplastischen Syndroms, das nicht seit mindestens 3 Jahren in Remission ist</li> <li>• Aktuelle Diagnose einer der folgenden Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Primär kutane CD30-positiv T-Zell lymphoproliferative Erkrankung oder Lymphom. Kutane ALCL mit extrakutaner Tumorausbreitung jenseits der lokoregionären Lymphknoten können eingeschlossen werden (eine</li> </ul> </li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>vorausgegangene Monotherapie der kutanen oder lokoregionären Erkrankung ist zulässig)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mycosis fungoides (MF) einschließlich transformierter MF</li> <li>• Anamnese einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML)</li> <li>• Zerebrale und meningeale Erkrankung in Zusammenhang mit dem zugrunde liegenden Lymphom</li> <li>• Vorherige Behandlung mit Brentuximab Vedotin</li> <li>• Periphere Neuropathie <math>\geq</math> Grad 2 (gemäß NCI CTCAE, Version 4.03) zu Baseline oder Personen mit Morbus Charcot-Marie-Tooth (demyelinisierender Typ)</li> <li>• Linksventrikuläre Ejektionsfraktion kleiner als 45 % oder symptomatische kardiale Erkrankung (einschließlich symptomatischer ventrikulärer Dysfunktion, symptomatischer koronarer arterieller Erkrankung und symptomatischer Arrhythmien) oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate oder vorausgegangene Therapie mit der kompletten kumulativen Dosis von Doxorubicin oder anderer Anthrazykline</li> <li>• Jede aktive virale, bakterielle oder Pilz-Infektion (<math>\geq</math> Grad 3 nach CTCAE, Version 4.03) innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung; jede bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV), positiver Hepatitis-B-Oberflächenantigen-Status (HBsAg) oder bekannte oder vermutete Hepatitis-C-Infektion</li> <li>• Aktuelle Therapie mit anderen systemischen antineoplastischen Substanzen oder mit anderen Prüfpräparaten</li> <li>• Diagnostizierte Behinderung des Harnabflusses</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	<p><b>Interventionsgruppe: A+CHP</b> Randomisierte Patientinnen und Patienten: N = 226</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subgruppe sALCL: N = 162</li> </ul> <p><b>Kontrollgruppe: CHOP</b> Randomisierte Patientinnen und Patienten: N = 226</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subgruppe sALCL: N = 154</li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><b>Ort</b> 132 Zentren in den Regionen Asien/Pazifik (Australien, Japan, Südkorea, Taiwan), Europa (Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Polen, Rumänien, Spanien, Tschechien, Ungarn, Vereinigtes Königreich), dem Nahen Osten (Israel) und Nordamerika (Kanada, USA)</p> <p><b>Studienzeitraum</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschluss erste Testperson: 24.01.2013</li> <li>• Einschluss letzte Testperson: keine Angabe<sup>2)</sup></li> <li>• Letzte Visite letzte Testperson (für primäre Analyse): 15.08.2018</li> <li>• Studienzeitraum: 5 Jahre, 7 Monate</li> <li>• Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Interim-Analyse: Futility-Analyse bewertet durch ein unabhängiges Daten Monitoring Komitee (IDMC), wenn 50 % der geplanten Studienpopulation das Behandlungsende erreicht haben: 31.05.2015</li> <li>○ Primäre Analyse: 15.08.2018<sup>3)</sup></li> <li>○ Weiterer ungeplanter Datenschnitt (von der EMA gefordert): 25.09.2019</li> </ul> </li> </ul> <p>Nachbeobachtung für Gesamtüberleben läuft noch, zum Datenschnitt der primären Analyse waren noch 157 (A-CHP) bzw. 139 (CHOP) Studienteilnehmende in der Nachbeobachtung.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primärer Endpunkt</b> Progressionsfreies Überleben (PFS), bewertet durch unabhängiges Prüfkomitee (IRF)</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS (beurteilt durch IRF) für Patientinnen und Patienten mit sALCL</li> <li>• Anteil der Patientinnen und Patienten mit Vollständiger Remission (CR) gemäß IRF-Beurteilung am Ende der randomisierten Behandlung (A+CHP bzw. CHOP)</li> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Objektive Ansprechrate (ORR) gemäß IRF-Beurteilung am Ende der randomisierten Behandlung (A+CHP bzw. CHOP)</li> <li>• Typ, Inzidenz, Grad, Schwere und Bezug von unerwünschten Ereignissen</li> <li>• Anomalitäten in Laborparametern</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz von antitherapeutischen Antikörpern gegenüber Brentuximab Vedotin</li> <li>• Inanspruchnahme medizinischer Leistungen anhand der Anzahl an Kontakten zu medizinischen Einrichtungen</li> <li>• Lebensqualität, erfasst mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 (EORTC QLQ-C30) und dem EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D)</li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p>Im statistischen Analyseplan wurden die folgenden Subgruppenanalysen für ausgewählte Wirksamkeitsendpunkte definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (18–64 Jahre, ≥ 65 Jahre)</li> <li>• Alter (&lt; 60 Jahre, ≥ 60 Jahre)</li> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>• Ethnie (kaukasisch, asiatisch oder andere)</li> <li>• Geographische Region (Nordamerika, Europa oder andere)</li> <li>• Gewicht zu Baseline (&lt; 70, ≥ 70 bis &lt; 100 oder ≥ 100 kg)</li> <li>• Vorausgegangenes kutanes ALCL (ja oder nein)</li> <li>• Baseline-ECOG-PS (0, 1, oder 2)</li> <li>• Indikation (histologischer Subtyp: ALK-positives sALCL oder alle anderen Typen)</li> <li>• ALK-Status (positiv oder negativ) bei sALCL-Patientinnen und -Patienten</li> <li>• Krankheitsstadium (Stadium I, Stadium II, Stadium III oder Stadium IV)</li> <li>• IPI-Score (0, 1, 2, 3, 4, 5): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ für alle Patientinnen und Patienten</li> <li>○ für ALK+ sALCL-Patientinnen und -Patienten</li> <li>○ für ALK- sALCL-Patientinnen und -Patienten</li> </ul> </li> <li>• Randomisierungsstrata: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ IPI-Score 0–1 und histologische Typen außer ALK-positives sALCL</li> <li>○ IPI-Score 2–3 und histologische Typen außer ALK-positives sALCL</li> <li>○ IPI-Score 2–3 und ALK-positives sALCL</li> <li>○ IPI-Score 4–5 und histologische Typen außer ALK-positives sALCL</li> <li>○ IPI-Score 4–5 und ALK-positives sALCL</li> </ul> </li> <li>• Maligne kutane Läsionen zu Baseline (ja oder nein)</li> <li>• Knochenmarkbeteiligung zu Baseline (ja oder nein)</li> <li>• Patientinnen und Patienten mit durch zentrale Pathologie bestätigtem histologischen Subtyp</li> <li>• Patientinnen und Patienten mit durch zentrale Pathologie bestätigter CD30-Expression (Mediansplit)</li> <li>• Patientinnen und Patienten mit und ohne konsolidierende autologe oder allogene Stammzelltransplantation</li> </ul>



Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl der erhaltenen Zyklen der Studienbehandlung (<math>\leq 6</math> Zyklen oder <math>&gt; 6</math> Zyklen)</li> </ul>

<sup>1)</sup> Im Amendment 5 (siehe Tabelle 4) wurde festgelegt, dass nach der Analyse des primären Endpunkts eine weitere Nachbeobachtung von Personen ohne Progress erfolgen soll, allerdings nach den Standards der jeweiligen Studienzentren. Progressionen sollten im CRF dokumentiert werden.

<sup>2)</sup> Gemäß Angabe in der Publikation zu Studie ECHELON-2 wurden Patientinnen und Patienten bis zum 7. November 2016 in die Studie aufgenommen.

<sup>3)</sup> In den statistischen Outputs ist als „Data Snapshot“-Datum der 20. September angegeben. Eine Erklärung für diese Diskrepanz liegt nicht vor.

Abkürzungen: ALK: Anaplastische Lymphomkinase; A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CR: Vollständige Remission; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HTLV-1: Humanes T-lymphotropes Virus 1; IPI: Internationaler prognostischer Index; IRF: unabhängiges Prüfungskomitee; NCI CTCAE: National Cancer Institut's; PFS: Progressionsfreies Überleben; PRO: Patient Reported Outcome; pU: pharmazeutischer Unternehmer; sALL: systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; ULN: upper limit of normal

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie ECHELON-2

Intervention: A+CHP	Kontrolle: CHOP
<ul style="list-style-type: none"> <li>Brentuximab Vedotin 1,8 mg/kg i.v. an Tag 1</li> <li>Cyclophosphamid 750 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1</li> <li>Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1</li> <li>Prednison 100 mg oral an den Tagen 1–5 (<math>\pm 1</math> Tag)</li> <li>Placebo Kochsalzlösung i.v. an Tag 1 (vorbereitet durch das lokale Studienzentrum)</li> </ul> <p><b>Anwendung</b> Brentuximab Vedotin an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus über einen Zeitraum von ca. 30 Minuten und innerhalb einer Stunde mit den anderen Arzneimitteln, die i.v. verabreicht werden. Eine routinemäßige Prämedikation war nicht vorgesehen, um infusionsbezogenen Reaktionen vor der ersten Dosis Studienmedikation vorzubeugen. Es sollte individuell geprüft werden, ob eine Tumorlyse-Prophylaxe notwendig ist.</p> <p><b>Dosisanpassung</b> Anzahl der Zyklen (6 vs. 8): Basierend auf spezifischen individuellen Patientencharakteristika (inklusive Krankheitsstadium und IPI-Score) entscheidet das ärztliche Studienpersonal, ob eine Behandlung mit acht Zyklen durchgeführt wird. Die Dosis von Brentuximab Vedotin ist an das Körpergewicht angepasst und kann adjustiert werden für Personen, die das Gewicht <math>&gt; 10</math> % gegenüber der Baseline-Messung verändern. Für Personen <math>&gt; 100</math> kg wird eine Dosis auf Basis des Gewichts 100 kg verwendet. Doxorubicin konnte entsprechend der lokalen Standards auch über 48 Stunden verabreicht werden. Bei einer Therapie-assoziierten Neuropathie soll die Dosis angepasst werden.<sup>1)</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo Dosis-Lösung i.v. an Tag 1 (vorbereitet durch das lokale Studienzentrum)</li> <li>Cyclophosphamid 750 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1</li> <li>Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. an Tag 1</li> <li>Prednison 100 mg oral an den Tagen 1–5 (<math>\pm 1</math> Tag)</li> <li>Vincristin 1,4 mg/m<sup>2</sup> (die Dosis wurde bei 2 mg gekappt) i.v. an Tag 1</li> </ul> <p><b>Anwendung</b> Eine routinemäßige Prämedikation ist nicht vorgesehen.</p> <p><b>Dosisanpassung</b> Anzahl der Zyklen (6 vs. 8): Basierend auf spezifischen individuellen Patientencharakteristika (inklusive Krankheitsstadium und IPI-Score) entscheidet das ärztliche Studienpersonal, ob eine Behandlung mit acht Zyklen durchgeführt wird. Doxorubicin konnte entsprechend der lokalen Standards auch über 48 Stunden verabreicht werden. Bei einer Therapie-assoziierten Neuropathie soll die Dosis angepasst werden.<sup>1)</sup> Dosisanpassungen der Studienmedikation aufgrund von hämatologischer oder non-hämatologischer Toxizität sind entsprechend der lokalen Standards erlaubt.</p>



Intervention: A+CHP	Kontrolle: CHOP
<p>Dosisanpassungen der Studienmedikation aufgrund von hämatologischer oder non-hämatologischer Toxizität sind entsprechend der lokalen Standards erlaubt.</p> <p>Bei einer Anaphylaxie oder einer diagnostizierten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie sollte die Studienmedikation sofort und dauerhaft unterbrochen werden.</p>	
<p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ab dem ersten Tag der Studienmedikation bis zum Behandlungsende sind keine anderen Studienmedikamente, andere Immunsuppressiva, Strahlentherapie oder andere systemische anti-neoplastische Behandlungen erlaubt.</li> <li>• Hinsichtlich nicht erlaubter Begleitmedikation sind die Hinweise der Fachinformation der Studienmedikamente zu beachten</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitmedikation bzw. -verfahren</b></p> <p>Die Verabreichung jeglicher Medikationen, Blutprodukte und Radiotherapie wird von Tag 1 bis zum Ende der Sicherheitsnacherhebung aufgezeichnet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personen, die eine infusionsbedingte Reaktion erlitten hatten, können vor den weiteren Studienmedikationen eine Prämedikation erhalten. Die Prämedikation kann Acetaminophen, ein Antihistamin und ein Kortikosteroid, das 30–60 Minuten vor jeder Infusion oder gemäß der lokalen Standards verabreicht wird, enthalten.</li> <li>• Bei Anzeichen oder Symptomen einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie sollte eine Diagnostik folgen.</li> <li>• Bei infusionsbedingten Reaktionen nach der Infusion der Studienmedikation ist eine Medikation entsprechend der lokalen Standards erlaubt.</li> <li>• Medikamente zur Tumorlyse-Prophylaxe entsprechend der lokalen Standards sind erlaubt.</li> <li>• Ein routinemäßiges Antiemetikum entsprechend der lokalen Standards ist erlaubt.</li> <li>• Eine routinemäßige Prophylaxe für Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie sollte für alle Patientinnen und Patienten in Betracht gezogen werden.</li> <li>• Die Anwendung von Transfusionen, Thrombozyten und/oder koloniestimulierenden Faktoren entsprechend der lokalen Standards ist erlaubt.</li> <li>• Eine prophylaktische Gabe eines Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktors wird empfohlen.</li> <li>• Eine intrathekale prophylaktische Behandlung für zerebrale/meningeale Erkrankungen ist erlaubt.</li> <li>• Die Anwendung von koloniestimulierenden Faktoren und/oder Chemotherapie für eine Stammzell-Anreicherung (zur Ermöglichung einer autologen Stammzelltransplantation) ist erlaubt. Eine Chemotherapie-basierte Mobilisation der Stammzellen ist erst nach Behandlungsende erlaubt.</li> <li>• Eine konsolidierende Stammzelltransplantation oder Strahlentherapie kann nach Behandlungsende durchgeführt werden (mindestens 6 Zyklen sollten vor Beginn der konsolidierenden Stammzelltransplantation oder Strahlentherapie abgeschlossen sein).</li> </ul>	

<sup>1)</sup> Dosisanpassungen bei sensorischer Neuropathie:

- Grad 1: Beibehalten von Dosis.
- Grad 2: Beibehalten von Dosis.
- Grad 3: Beibehalten der Verblindung; Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis von 1,2 mg/kg mit Brentuximab Vedotin und 1 mg Vincristin; sonst sind keine Dosis-Reduktionen erlaubt.
- Grad 4: Abbruch der Behandlung mit Brentuximab Vedotin / Vincristin.

Dosisanpassungen bei motorischer Neuropathie:

- Grad 1: Beibehalten von Dosis.
- Grad 2: Beibehalten der Verblindung; Wiederaufnahme der Behandlung mit reduzierter Dosis von 1,2 mg/kg mit Brentuximab Vedotin und 1 mg Vincristin; sonst sind keine Dosis-Reduktionen erlaubt.
- Grad 3: Abbruch der Behandlung mit Brentuximab Vedotin / Vincristin.
- Grad 4: Abbruch der Behandlung mit Brentuximab Vedotin / Vincristin.

Abkürzungen: A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CR: Vollständige Remission; IPI: Internationaler prognostischer Index; i.v.: intravenös

Gemäß Fachinformation wird bei allen Personen mit bislang unbehandeltem sALCL, die eine Kombinationstherapie erhalten, ab der ersten Dosis eine Primärprophylaxe mit G-CSF empfohlen. Die war in der Studie ECHELON-2 jedoch nicht regelhaft vorgesehen.

### Protokolländerungen

Im Studienprotokoll der Studie ECHELON-2 werden 4 Amendments beschrieben. Die letzten 3 Amendments traten nach Einschluss der ersten Person in die Studie (24. Januar 2013) in Kraft. Wie viele Patientinnen und Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits in die Studie eingeschlossen waren, ist nicht bekannt. Die relevanten Änderungen finden sich nachfolgend in Tabelle 4.

Tabelle 4: Protokolländerungen der Studie ECHELON-2

Protokollversion	Wesentliche Änderungen
Version 3 Amendment 2 31.01.2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung der ORR, bewertet durch das IRF, als weiteren sekundären Endpunkt</li> <li>• Aufnahme zusätzlicher labordiagnostischer Einschlusskriterien, um eine Kontraindikation von Doxorubicin zu berücksichtigen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absolute Neutrophilenzahl (ANC) <math>\geq 1000/\mu\text{L}</math> (sofern keine dokumentierte Lymphombeteiligung des Knochenmarks vorliegt)</li> <li>○ Thrombozytenzahl <math>\geq 50.000/\mu\text{L}</math> (sofern keine dokumentierte Lymphombeteiligung des Knochenmarks vorliegt)</li> </ul> </li> <li>• Ausschluss von Personen mit Morbus Charcot-Marie-Tooth (demyelinisierender Typ)</li> <li>• Ausschluss von Personen, die im Vorfeld eine Behandlung mit Doxorubicin oder anderen Anthracyklinen abgeschlossen haben</li> <li>• Ausschluss von Personen mit Obstruktion des Harnabflusses</li> <li>• Ergänzung zusätzlicher Anforderungen an die Feststellung der CD30-Expression und des histologischen Subtyps, z. B. dass die Probe von einem befallenen Lymphknoten sein musste</li> <li>• Ergänzung einer Definition für den neuen sekundären Endpunkt ORR durch das IRF</li> </ul>
Version 4 Amendment 3 05.03.2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Festlegung, dass Daten zur Inanspruchnahme medizinischer Leistungen bis zu 30 Monate nach Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation gesammelt werden sollen</li> <li>• Erhöhung der geplanten Fallzahl von 300 auf 450 Personen (225 je Behandlungsarm), um die Rekrutierung einer ausreichenden Zahl von Nicht-sALCL-Patientinnen und -Patienten zu erreichen, um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, die geschätzte Anzahl von PFS-Ereignissen für die abschließende Analyse des primären Studienendpunkts zu erreichen.</li> <li>• Verlängerung der Rekrutierungsperiode von 24 auf 42 Monate mit einer Verkürzung der Follow-Up-Periode nach Aufnahme der letzten Person von 36 auf 18-Monate</li> <li>• Klarstellung, dass zur Feststellung der CD30-Expression und des histologischen Subtyps malignes Lymphknoten- oder extranodales Gewebe notwendig ist, das durch Kern- oder Exzisions-/Schnittbiopsie gewonnen wurde. Hautproben allein bzw. Feinnadel-Aspiration oder Zytologie-Proben allein reichen nicht aus.</li> <li>• Streichen einer Fußnote, die eine Erhebung des EORTC QLQ-C30 zu EoT vorsah, falls die Testperson bis zu diesem Zeitpunkt keine Progression erlitten hat.</li> </ul>

Protokollversion	Wesentliche Änderungen
Version 5 Amendment 4 15.05.2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bestimmung, dass die primäre Analyse des PFS entweder nach Erreichen von 238 Ereignissen in der ITT-Population oder im August 2018 erfolgt, falls bis dahin keine 238 PFS-Ereignisse aufgetreten sind.</li> </ul>
Amendment 5 <sup>1)</sup> 12.12.2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nach dem Zeitpunkt der primären Analyse sollten Studienteilnehmende, die bisher keine Progression erlitten haben, weiterhin nach den Maßgaben der lokalen Studienzentren mit bildgebenden Methoden untersucht werden. Im Falle eines Progresses sollte das protokolliert werden.</li> </ul>

<sup>1)</sup> Amendment 5 wurde nicht vom pU eingereicht, war allerdings im Register [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01777152) hinterlegt (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01777152>).

Abkürzungen: ALK: Anaplastische Lymphomkinase; A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CR: Vollständige Remission; IPI: Internationaler prognostischer Index; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EoT: End of treatment; IRF: unabhängiges Prüfungskomitee; ITT: Intention-to-treat; ORR: Objektive Ansprechrare; PFS: Progressionsfreies Überleben; sALCL: systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom

## 2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Tabelle 4 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie ECHELON-2

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
Progressionsfreies Überleben <sup>1)</sup>	Morbidity	Ja	Nein
Vollständige Remission <ul style="list-style-type: none"> <li>ITT-Population</li> <li>Personen mit B-Symptomatik bei Behandlungsbeginn</li> </ul>		Ja Ja	Ergänzend Ja
Objektive Ansprechrare		Ja	Nein
Dauer des Ansprechens		Ja	Nein
Rezidivfreies Überleben		Ja	Ja
Zeit bis zum Rezidiv		Ja	Nein
Ereignisfreies Überleben		Ja	Ergänzend
Nachhaltige CR		Ja	Ja
Autologe Stammzelltransplantation		Ja	Nein
Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik		Ja	Nein

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
EORTC-QLQ-C30-Symptomskalen		Ja	Ja
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)		Ja	Ja
FACT/GOG-Ntx		Ja	Ja
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen u. Skala für allgemeinen Gesundheitsstatus / Lebensqualität	Lebensqualität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

<sup>1)</sup> Primärer Endpunkt der Studie ECHELON-2

Abkürzungen: CR: Vollständige Remission; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity; ITT: Intention-to-Treat; pU: pharmazeutischer Unternehmer

## 2.3.1 Mortalität

### Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung:

##### *Beschreibung*

Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der Ursache. Alle Todesfälle während der Behandlungsperiode und der Nachbeobachtungsperiode bis zum Ende der Studie werden erfasst.

Personen ohne dokumentierten Tod wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem sie am Leben waren, zensiert (letzter Kontakt). Personen ohne Überlebensdaten nach Randomisierung wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

- Erhebungszeitpunkte:  
Der Endpunkt wurde zu allen Visiten erhoben. Ab Krankheitsprogression erfolgt die Erhebung alle 6 Monate bis zum Tod oder Studienende.
- Auswertung:  
Die Auswertung erfolgte auf Basis der zulassungskonformen ITT-Population (alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit lokaler sALCL-Diagnose) für die Datenschnitte vom 15. August 2018 und 25. September 2019.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Die Auswertung erfolgt zu zwei Zeitpunkten: Dem a priori geplanten Datenschnitt vom 15. August 2018 und dem von der EMA geforderten Datenschnitt vom 25. September 2019. Da die Testpersonen auch nach Krankheitsprogression auf ihr Gesamtüberleben hin weiterbeobachtet werden sollten, wird der spätere Datenschnitt als relevant für die Nutzenbewertung erachtet.

#### Patientenrelevanz:

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

#### Validität:

Die Erhebung des Endpunktes wird als valide erachtet.

### **2.3.2 Morbidität**

#### **Progressionsfreies Überleben (PFS)**

Der primäre Endpunkt PFS wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz.

#### Operationalisierung:

##### *Beschreibung*

Progressionsfreies Überleben war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Tumorprogression, dem Tod jeglicher Ursache oder dem Erhalten einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie zur Behandlung einer Resterkrankung oder progressiven Erkrankung. Das Erhalten einer konsolidierenden Radiotherapie nach der Studienbehandlung sowie einer Chemotherapie zur Mobilisierung peripherer Stammzellen oder einer konsolidierenden autologen oder allogenen Stammzelltherapie wurden nicht als Krankheitsprogression oder nachfolgende antineoplastische Therapie gewertet.

Gemäß Cheson 2007 [2] ist eine Progression bzw. ein Rezidiv wie folgt definiert (siehe Anhang):

- (1) Jede neue Läsion oder Zunahme  $\geq 50\%$  im Vergleich zum Nadir,
- (2) (Lympho-)nodale Massen: Auftreten neuer Läsionen  $> 1,5$  cm in jeder Achse,  $\geq 50\%$  Zunahme der SPD mehr als einer Läsion oder  $\geq 50\%$  Zunahme des längsten Durchmessers einer präexistenten Läsion  $> 1$  cm in der kurzen Achse; PET-positive Läsionen, wenn FDG-avides Lymphom oder PET-positiv vor Therapie
- (3) Milz und Leber:  $\geq 50\%$  Zunahme der SPD (Referenz: Nadir) oder neue Läsionen Leber/Milz nicht palpabel, Knötchen verschwunden und
- (4) Neue oder wiederkehrende Beteiligung des Knochenmarks.

Eine Kombination von CT und PET war möglich, solange das CT für die Diagnostik herangezogen wird. CT und/oder PET konnten neben den definierten Studienzeitpunkten während des gesamten Studienzeitraums durchgeführt werden, falls medizinisch indiziert. Sofern kutane Läsionen das einzige Anzeichen einer Progression sind, muss eine Biopsie durchgeführt werden, um die Progression histologisch zu bestätigen.

#### Zensurierungen

- Lebende Personen ohne dokumentierte Progression oder Rezidiv und ohne antineoplastische Folgetherapie wegen einer Lymphom-Resterkrankung: zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Untersuchung

- Personen, die nach Studienbehandlung eine Radiotherapie oder eine Chemotherapie mit dem Ziel der Mobilisierung peripherer Stammzellen und/oder konsolidierender autologer oder allogener Stammzelltransplantation erhielten: zum Zeitpunkt ihrer letzten Tumoruntersuchung
- Sofern keines der definierten Ereignisse eingetreten ist und die Testperson zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder des Studienabbruchs noch am Leben war:
  - keine radiologische Untersuchung nach Baseline: Zensierung am Tag nach der Randomisierung.
  - Dokumentation radiologischer Untersuchungen: Zensierung zum letzten Tumorstaging vor dem Datenschnitt oder der Beendigung der Studie.
- Todesfälle oder Progression, nachdem mehr als eine radiologische Untersuchung nicht erfolgt ist: Zensierung zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Untersuchung oder zum Zeitpunkt der Randomisierung (sofern keine radiologische Untersuchung nach Baseline)

Zudem erfolgte eine weitere Analyse, in der PFS durch das lokale Prüfpersonal bewertet wurde, sowie eine Bewertung der Übereinstimmung von IRF und Prüfpersonal.

- Erhebungszeitpunkte:  
Eine radiographische Untersuchung erfolgt zu den im Folgenden dargestellten, präspezifizierten Zeitpunkten und im Fall einer vermuteten Krankheitsprogression.
  - Screening: CT, PET, Knochenmarkbiopsie<sup>1</sup> (innerhalb von 60 Tagen nach erster Dosis Studienmedikation)
  - Tag 15–21 des 4. Zyklus: CT, PET, Knochenmarkbiopsie (innerhalb von 4 Wochen nach einem über radiologische Untersuchungen bestätigten Ansprechen)
  - Tag 15–21 des letzten geplanten Behandlungszyklus oder EoT-Visite (30–37 Tage nach letzter Dosis Studienmedikation, falls im letzten Behandlungszyklus nicht erfolgt): CT, PET, Lymphom-Bewertung (klinische Untersuchung und Krankheitsgeschichte inklusive einer Bewertung der Anzeichen und Symptome mit B-Symptomen (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust)), Knochenmarkbiopsie (innerhalb von 4 Wochen nach einem über radiologische Untersuchungen bestätigten Ansprechen)
  - Follow-up-Visiten ab Monat 9 nach Behandlungsbeginn alle 3 Monate bis Monat 24; ab Monat 24 alle 6 Monate bis zum Progress, Tod oder Analyse des primären Endpunktes: Lymphom-Bewertung (siehe oben), CT. Bei Progress festgestellt durch das Prüfpersonal: Erhebung des Vitalstatus alle 6 Monate bis zum Tod oder Studienende.
- Auswertung:  
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population für den Datenschnitt vom 15. August 2018. Für das Modul 4 erfolgte eine zusätzliche Auswertung auf Basis der zulassungskonformen ITT-Subpopulation für die Datenschnitte vom 15. August 2018 und 25. September 2019. Die Bewertung zum Datenschnitt vom 25. September 2019 wurde allein durch das jeweilige lokale Prüfpersonal vorgenommen.

---

<sup>1</sup> Initiale Erhebung erfolgte innerhalb von 60 Tagen nach Erhalt der ersten Dosis Studienmedikation sowie innerhalb von 4 Wochen nach bestätigtem radiologisch festgestellten Ansprechen, sofern das Knochenmark zu Baseline positiv war. Keine weitere Erhebung erforderlich, sofern die Untersuchung des Knochenmarks negativ war.



### *Bewertung*

In der Definition der Ansprechkriterien gemäß Cheson et al., 2007 werden Krankheitsprogression und Rezidive zusammengefasst. Es geht aus der Operationalisierung nicht hervor, ob unter Krankheitsprogression ausschließlich Prognose oder auch Rezidive erfasst wurden.

### Patientenrelevanz:

Das PFS ist ein kombinierter Endpunkt aus Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten, wobei die Komponente Tod im patientenrelevanten Endpunkt Gesamtmortalität abgebildet ist.

Der pU führt im Modul 4 aus, dass alle drei Komponenten (Progression, Tod jeglicher Ursache oder nachfolgende antineoplastische Therapie) für die Patientin / den Patienten unmittelbar bedeutsame Ereignisse repräsentieren, da bspw. mit einem Progress der Erkrankung häufig eine Zunahme der Symptomatik, eine Verschlechterung der Lebensqualität der Person sowie in der vorliegenden Indikation insbesondere eine schlechtere Prognose assoziiert seien. Zudem sei eine Lymphom-Resterkrankung ein Indikator für eine nicht erreichte Heilung durch die Therapie und erfordere zwingend eine weitere Behandlung. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt. In Bezug auf die Patientenrelevanz eines Progresses erfolgt die Feststellung der Krankheitsprogression in der Studie ECHELON-2 ausschließlich anhand bildgebender Verfahren ohne Berücksichtigung der für die Patientin bzw. den Patienten spürbaren Symptomatik. Aus der Operationalisierung geht nicht hervor, ob unter Krankheitsprogression ausschließlich Prognose oder auch Rezidive erfasst wurden. Während Rezidive patientenrelevante Ereignisse bei einem potentiell kurativen Therapieansatz sind, wird eine Krankheitsprogression nicht als patientenrelevant bewertet. Demnach ist bei Anwendung der Cheson-Kriterien ohne weitere Differenzierung unklar, welche Situation dem erfassten Ereignis zugrunde lag. Dennoch ist wahrscheinlich, dass auch Rezidive als Ereignisse in dieser Endpunktkomponente erfasst wurden (Rezidive wurden nicht als Zensierungsgrund aufgeführt). Neben den Ereignissen Krankheitsprogression unter Therapie bzw. am Ende der Therapie und Rezidiven ist es denkbar, dass Patientinnen und Patienten, die nach Beendigung der Behandlung eine Partielle Remission oder eine Stabile Erkrankung aufwiesen, aber aus individuellen Gründen keine Folgetherapie erhielten, später progredient wurden und als Ereignis in die Kategorie Progression eingingen. Es liegen keine Informationen dazu vor, welche Ereignisse in der Endpunktkomponente Krankheitsprogression zusammengefasst wurden.

In Bezug auf die nicht erreichte Heilung durch die Therapie ist das Scheitern einer potentiellen Kuration zwar prinzipiell patientenrelevant, die vorliegende Operationalisierung ist jedoch nicht geeignet, diese valide und vollständig zu erfassen. Personen mit einer Resterkrankung ohne Progression (Partielles Ansprechen oder Stabile Erkrankung) und ohne antineoplastische Folgetherapie werden von der vorliegenden Definition des PFS nicht erfasst. Siehe auch Endpunkt EFS. Fraglich ist außerdem, ob das Scheitern einer potentiell kurativen Therapieoption auch dann patientenrelevant ist, wenn eine CR als Voraussetzung eines möglichen kurativen Therapieausgangs, nicht erreicht wurde.

Zusammenfassend wird PFS als nicht patientenrelevant bewertet.

### Validität:

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

### **Vollständige Remission (CR)**

Die Ergebnisse für den Endpunkt Vollständige Remission werden in der Nutzenbewertung für die Auswertung innerhalb der zulassungskonformen ITT-Subpopulation (alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit lokaler sALCL-Diagnose) aufgrund unklarer Patientenrelevanz ergänzend dargestellt. Die Operationalisierung innerhalb der zulassungskonformen ITT-Subpopulation mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn ist dagegen patientenrelevant und wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung:

##### *Beschreibung*

Die CR war definiert als der Anteil der Personen mit CR gemäß IRF-Beurteilung basierend auf PET- und CT-Untersuchungen nach dem Abschluss der randomisierten Studienbehandlung (EoT oder erste Erhebung nach der letzten Dosis der Studienmedikation, vor dem Follow-up). Die Beurteilung erfolgte gemäß den Kriterien nach Cheson 2007 [2] durch ein unabhängiges IRF. Zusätzlich wurde post hoc die CR bei Personen mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn ausgewertet und dargestellt.

Gemäß Cheson 2007 ist eine CR wie folgt definiert (siehe Anhang):

- (1) Verschwinden aller Hinweise auf die Krankheit,
- (2a) bei FDG-anreichernden oder PET-positiven Lymphomen vor Therapie war Nachweis einer Masse zulässig, wenn der PET-Befund negativ war,
- (2b) bei variabler FDG-Anreicherung oder PET-Negativität vor Therapie war Regression zu Normalgröße im CT gefordert,
- (3) Leber/Milz nicht palpabel, Knötchen verschwunden und
- (4) Infiltrate mussten bei Wiederholungsbiopsie geklärt sein (bei unklarer Morphologie: negative Immunhistochemie).

Personen, deren Ansprechen nicht erhoben werden konnte, gehen als Non-Responder in die Analyse ein.

- Erhebungszeitpunkte:
  - Tag 1 jedes Zyklus: Lymphom-Bewertung inklusive B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust)
  - Tag 15–21 des 4. Zyklus: CT, PET, Knochenmarkbiopsie (innerhalb von 4 Wochen nach einem über radiologische Untersuchungen bestätigten Ansprechen)
  - Tag 15–21 des letzten geplanten Behandlungszyklus oder EoT-Visite (30–37 Tage nach letzter Dosis Studienmedikation, falls im letzten Behandlungszyklus nicht erfolgt): CT, PET, Lymphom-Bewertung, Knochenmarkbiopsie (innerhalb von 4 Wochen nach einem über radiologische Untersuchungen bestätigten Ansprechen)
- Auswertung:
 

Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population für den Datenschnitt vom 15.08.2018. Für das Modul 4 erfolgte eine zusätzliche Auswertung auf Basis der zulassungskonformen ITT-Subpopulation über den Anteil der Personen mit CR in den Behandlungsarmen sowie den Anteil der Personen mit CR und B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn.



### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar. Der Erhebungszeitpunkt für die Analyse des Ansprechens am Ende der randomisierten Behandlung war prädefiniert und wird als geeignet erachtet, den Behandlungserfolg bezüglich des Erreichens einer CR zu bewerten, sofern dieser Zeitpunkt mit dem Abschluss der Erstlinientherapie gleichzusetzen ist. Fraglich ist, ob Personen ohne CR zu EoT, die nach Beendigung der Studienmedikation eine konsolidierende Folgetherapie erhalten hatten, anschließend auch noch eine CR erreichen konnten.

Es geht aus den Unterlagen nicht eindeutig hervor, ob Studienteilnehmende bereits als B-symptomatisch gewertet wurden, sofern eines der drei genannten Symptome Gewichtsverlust, Nachtschweiß oder Fieber vorlag.

### Patientenrelevanz:

Die CR ist bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für Therapieentscheidungen. Das Erreichen einer CR ist Voraussetzung für eine Kuration, jedoch nicht mit einer Kuration gleichzusetzen, da ein Teil der Patientinnen und Patienten Rezidive erleidet. Patientenrelevante Effekte in Bezug auf eine potentielle Heilung lassen sich allein anhand des Erreichens einer Komplettremission nicht direkt ableiten.

Eine Komplettremission verbunden mit einer für die Patientin oder den Patienten spürbaren Reduktion der Symptomatik wird dagegen als patientenrelevant bewertet. Für eine CR war in der Studie ECHELON-2 definiert, dass alle Hinweise auf die Krankheit verschwunden sind, d. h. keine Symptome mehr messbar waren. Für Patientinnen und Patienten, die keine krankheitsbedingte Symptomatik (z. B. B-Symptomatik) zu Studienbeginn aufwiesen, beruhte die Bestimmung der CR demnach ausschließlich auf CT-, PET- und Biopsie-Untersuchungen, sodass in diesem Fall eine CR als Surrogat bewertet wird. In der Subgruppe der Patientinnen und Patienten, bei der zu Studienbeginn krankheitsbedingte Symptome vorlagen, wird das Erreichen einer CR als patientenrelevant bewertet, da damit eine Symptomabnahme verbunden war. In der Studie ECHELON-2 wiesen zu Studienbeginn lediglich 27 % (n = 44) der Interventionsgruppe bzw. 35 % (n = 54) der Kontrollgruppe der zulassungskonformen Subgruppe eine B-Symptomatik auf. Für eine Bewertung der Validität der Erfassung der B-Symptomatik siehe auch Endpunkt „Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik“. Der pU legt innerhalb der Personen mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn eine separate Auswertung für das Erreichen einer CR vor. Für diese Personen ist das Erreichen einer CR unmittelbar mit einer Reduktion bzw. Remission von Symptomen verbunden und damit patientenrelevant.

### Validität:

Die Bewertung des Krankheitsstatus erfolgte standardisiert gemäß den Ansprechkriterien von Cheson et al., 2007. Die Ergebnisse zum Ansprechen basieren auf der Beurteilung des unabhängigen und verblindeten Reviewkomitees.

Für die Auswertung innerhalb der symptomatischen Subpopulation wurden ausschließlich B-Symptome zu Behandlungsbeginn berücksichtigt. Insgesamt wird jedoch davon ausgegangen, dass mittels B-Symptomen ein relevanter Anteil der sALCL-Symptomatik erfasst wird. Mit dem ausschließlichen Betrachten der symptomatischen Subpopulation geht ein Aufbrechen der Randomisierung einher, wobei unklar ist, ob der jeweilige Anteil symptomatischer Personen je Studienarm vergleichbar ist. Zuletzt bestehen Probleme und Unklarheiten bei der Validität der

Erfassung der B-Symptomatik in der Studie ECHELON-2 (siehe Endpunkt Zeit bis zur vollständigen Rückbildung der B-Symptomatik), insbesondere im Hinblick auf die Frage, wie viele Symptome erforderlich sind, um eine Person als B-symptomatisch zu klassifizieren, und wie Veränderungen im Verlauf zu werten sind. Da im Fall „Vollständige Remission bei Personen mit B-Symptomatik zu Baseline“ sowohl Symptomatik als auch Bildgebung in die Bewertung eingehen, wird der Endpunkt als ausreichend valide erachtet, geht jedoch mit einem hohen Verzerrungspotential wegen der genannten Einschränkungen bei der Validität und der Post-hoc-Definition einher.

Aufgrund der Unsicherheit, ob und in welchem Ausmaß asymptomatische Personen in der CR-Analyse berücksichtigt wurden, ist die Patientenrelevanz des Endpunktes CR bezogen auf die zulassungskonforme ITT-Subpopulation unklar. Eine Komplettremission verbunden mit einer für die Patientin oder den Patienten spürbaren Reduktion der Symptomatik wird dagegen als patientenrelevant bewertet. Ob die Operationalisierung des Endpunktes durch den Fokus auf B-Symptomatik wirklich alle symptomatischen Personen zu Behandlungsbeginn umfasst, ist fraglich. Zudem bestehen Unklarheiten im Hinblick auf die Validität der B-Symptomatik-Erfassung. Insgesamt wird der Endpunkt CR bei Personen mit B-Symptomatik zu Baseline in der Nutzenbewertung jedoch berücksichtigt.

### **Objektive Ansprechrate (ORR)**

Der Endpunkt Objektive Ansprechrate wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz.

#### Operationalisierung:

##### *Beschreibung*

Die ORR war definiert als der Anteil der Personen mit CR oder Partieller Remission (PR) gemäß IRF-Beurteilung basierend auf PET- und CT-Untersuchungen nach dem Abschluss der Studienbehandlung (EoT oder erste Erhebung nach der letzten Dosis der Studienmedikation, vor dem Follow-up). Die Beurteilung erfolgte gemäß den Kriterien nach Cheson 2007 durch ein unabhängiges verblindetes Prüfkomitee (IRF).

Für die Definition einer CR siehe „Vollständige Remission“.

Eine PR war gemäß Cheson 2007 wie folgt definiert (siehe auch Anhang):

- Regression der messbaren Krankheitsmanifestationen und keine neuen Läsionen
- (Lympho-)nodale Massen:  $\geq 50$  % Abnahme der SPD der 6 größten Läsionen, keine Zunahme der anderen Läsionen
  - a) FDG-avid oder PET-positiv vor Therapie; eine oder mehrere PET-positiv an vorbekannten Lokalisationen
  - b) Variabel FDG-avid oder PET-negativ; Regression im CT
- $\geq 50$  % Abnahme der SPD-Läsionen; keine Größenzunahme von Leber und Milz
- Knochenmark irrelevant, wenn positiv vor Therapie; Zelltyp sollte spezifiziert werden

Personen, deren Ansprechen nicht erhoben werden konnte, gehen als Non-Responder in die Analyse ein.

- Erhebungszeitpunkte:  
siehe Endpunkt CR

- **Auswertung:**  
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population für den Datenschnitt vom 15.08.2018. Für das Modul 4 erfolgte eine zusätzliche Auswertung auf Basis der zulassungskonformen ITT-Subpopulation. Gruppenunterschiede wurden mit relativem Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz sowie p-Wert berechnet.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung des Endpunktes ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz:

Der Endpunkt besteht aus der Summe der Personen mit einer CR und PR je Behandlungsarm zum Behandlungsende. Für die Bewertung der Patientenrelevanz der Komponente CR siehe "Vollständige Remission". Eine Partielle Remission nach den Ansprechkriterien von Cheson et al. 2007 wird aufgrund der weiterhin bestehenden Erkrankung als nicht patientenrelevant bewertet.

#### Validität:

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

#### **Dauer des Ansprechens (DOR)**

Der Endpunkt Dauer des Ansprechens wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz.

#### Operationalisierung:

##### *Beschreibung*

Die DOR war definiert als die Zeit ab Ansprechen (CR oder PR) bis zum Auftreten eines Rezidivs oder des Todes (Person mit CR) bzw. dem Fortschreiten der Erkrankung oder des Todes (Person mit PR). In die DOR-Analyse gingen alle Personen, die zu irgendeinem Zeitpunkt im Studienverlauf eine CR oder PR hatten, ein. Die Beurteilung erfolgte gemäß den Kriterien nach Cheson 2007 durch das IRF. Siehe Operationalisierung des Endpunktes ORR.

Der Endpunkt wurde nicht a priori festgelegt, sondern post hoc für das Dossier definiert und analysiert.

- **Erhebungszeitpunkte:**  
Für die Erhebungszeitpunkte siehe Endpunkt PFS.
- **Auswertung:**  
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Personen der zulassungskonformen ITT-Population, die im Studienverlauf eine CR oder PR erreicht hatten für den Datenschnitt vom 15.08.2018.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar. Es bleibt unklar, ob Personen nach einer PR im weiteren Studienverlauf noch eine CR erreichen konnten und falls ja, auf welchen Anteil dies zutraf und wie diese Personen in die Analyse eingingen.

#### Patientenrelevanz:

Rezidive und Todesfälle stellen bei Personen mit einer CR im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevante Ereignisse dar. Voraussetzung für ein Rezidiv ist eine erkrankungsfreie Zeit.

Erkrankungsfreiheit ist durch Einbeziehung von Personen mit PR zumindest für einen Teil der in der Analyse betrachteten Population nicht gegeben. In diesen Fällen sind die erfassten Ereignisse nicht als Rezidive, sondern als Progressionen zu werten, die als nicht patientenrelevant bewertet werden. Für eine Auswertung, in die ausschließlich Personen mit CR zum Behandlungsende eingehen, siehe Endpunkte Rezidivfreies Überleben und Zeit bis zum Rezidiv.

#### Validität:

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

#### **Rezidivfreies Überleben**

Der Endpunkt Rezidivfreies Überleben wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung:

##### *Beschreibung*

Der Endpunkt Rezidivfreies Überleben ist definiert als die Zeit ab EoT bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache bei Personen, die zum Ende der Behandlung eine CR erreicht hatten. Der pU beschreibt Rezidive in der vorliegenden Indikation und Therapiesituation als Scheitern eines Heilungsversuchs durch den potentiell kurativen Therapieansatz.

Zensierung: Personen ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten radiologischen Untersuchung zensiert.

Die Beurteilung der Rezidive und der CR erfolgte gemäß den Kriterien nach Cheson 2007 durch ein unabhängiges verblindetes Prüfkomitee (IRF) (siehe auch PFS und CR) bis zum Datenschnitt der primär geplanten Analyse vom 15. August 2018 sowie das lokale Prüfpersonal über die gesamte Studiendauer hinweg.

Der Endpunkt wurde nicht a priori festgelegt, sondern post hoc für das Dossier definiert und analysiert.

- Erhebungszeitpunkte:
  - Tag 15–21 des 4. Zyklus: CT, PET, Knochenmarkbiopsie (innerhalb von 4 Wochen nach einem über radiologische Untersuchungen bestätigten Ansprechen)
  - Tag 15–21 des letzten geplanten Behandlungszyklus oder EoT-Visite (30–37 Tage nach letzter Dosis Studienmedikation), falls im letzten Behandlungszyklus nicht erfolgt: CT, PET, Lymphom-Bewertung, Knochenmarkbiopsie (innerhalb von 4 Wochen nach einem über radiologische Untersuchungen bestätigten Ansprechen)
  - Follow-up-Visiten ab Monat 9 nach Behandlungsbeginn alle 3 Monate bis Monat 24; ab Monat 24 alle 6 Monate bis zum Progress, Tod oder Analyse des primären Endpunktes: Lymphom-Bewertung (siehe oben), CT. Bei Progress festgestellt durch das Prüfpersonal: Erhebung des Vitalstatus alle 6 Monate bis zum Tod oder Studienende.
- Auswertung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis der Personen der zulassungskonformen ITT-Population, die zum Behandlungsende eine CR erreicht hatten für die Datenschnitte vom 15. August 2018 und 25. September 2019. Die Bewertung zum Datenschnitt vom 25. September 2019 wurde allein durch das jeweilige lokale Prüfpersonal vorgenommen.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Gemäß Studienprotokoll war an Tag 15–21 des letzten geplanten Behandlungszyklus eine Erfassung des Ansprechens geplant. Zur eigentlichen EoT-Visite 30–37 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation sollte die Erfassung des Ansprechens nur erfolgen, wenn es nicht bereits zum Ende des letzten Behandlungszyklus durchgeführt wurde. Es ist unklar, ob der relevante Startzeitpunkt der Analyse für alle Personen die EoT-Visite an Tag 30–37 war oder ob bei einigen Personen das Rezidivfreie Überleben bereits ab Tag 15–21 des letzten geplanten Behandlungszyklus gewertet wurde und auf wie viele Personen dies zutrifft.

### Patientenrelevanz:

Der Endpunkt setzt sich aus den beiden Komponenten Todesfälle und Rezidive zusammen. Neben Todesfällen stellen auch Rezidive in dem vorliegenden Anwendungsgebiet ein patientenrelevantes Ereignis im Sinne des Versagens einer Heilung dar.

### Validität:

Die Bewertung des Krankheitsstatus erfolgte standardisiert gemäß den Ansprechkriterien von Cheson et al. 2007. Allerdings basieren die Ergebnisse nur für den Datenschnitt vom 15. August 2018 auf einer Beurteilung durch ein unabhängiges und verblindetes Reviewkomitee. Die Bewertung zum Datenschnitt vom 25. September 2019 wurde durch das jeweilige lokale Prüfpersonal vorgenommen. Es ist fraglich, wie konsistent, umfangreich und vollständig die Erfassung und Bewertung von Rezidiven nach dem ersten Datenschnitt noch erfolgte, vor dem Hintergrund, dass die Nachbeobachtung des Lymphomstatus zu diesem Zeitpunkt enden sollte. Eine valide Beurteilung des Endpunktes setzt darüber hinaus eine ausreichend lange Beobachtungsdauer nach Erreichen einer CR voraus sowie den Abschluss der Erstlinienbehandlung vor Erhebung der CR. Die Beobachtungsdauer wird mit 35,5 Monaten im Interventionsarm und 38,0 Monaten im Median im Kontrollarm zum ersten Datenschnitt als ausreichend angesehen. Letztendlich wurde lediglich bei 23 % des Interventionsarms und bei 13 % des Kontrollarms eine SZT mit dem wesentlichen Ziel einer Prognoseverbesserung durchgeführt. Ein potentiell kurativer Therapieansatz besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet auch ohne konsolidierende SZT. Fraglich ist, ob Personen ohne CR zu EoT, die nach Beendigung der Studienmedikation eine konsolidierende Folgetherapie erhalten hatten, anschließend noch eine CR erreichen konnten. Darüber hinaus wurde das Rezidivfreie Überleben für die Analyse ab EoT gemessen. Bei Personen mit einer erreichten CR zu einem frühen Zeitpunkt im Laufe der Behandlung ging die Zeit bis zum Ende der Behandlung, in der diese Personen bereits in CR waren, nicht mit in die Analyse ein. Aufgrund des Bezugs auf Patientinnen und Patienten mit CR erfolgt in der Analyse ein Bruch der Randomisierung (siehe Verzerrungspotential).

Insgesamt wird der Endpunkt Rezidivfreies Überleben im vorliegenden Anwendungsgebiet als Scheitern eines potentiell kurativen Therapieansatzes gesehen und als patientenrelevant bewertet. Die Erhebung wird trotz einiger Unschärfen als ausreichend valide erachtet.

Die Bewertung des Krankheitsstatus erfolgte standardisiert gemäß den Ansprechkriterien von Cheson et al. 2007. Allerdings basieren die Ergebnisse nur für den Datenschnitt vom 15. August 2018 auf einer Beurteilung durch ein unabhängiges und verblindetes Reviewkomitee. Die Bewertung zum Datenschnitt vom 25. September 2019 wurde durch das jeweilige Prüfpersonal vorgenommen. Dadurch kommt es zu moderaten Abweichungen bei der Anzahl der Personen, die

im jeweiligen Studienarm zu EoT eine CR erreicht hatten, wobei 7 Personen mehr im Interventionsarm und 6 Personen mehr im Kontrollarm eine CR durch das lokale Prüfpersonal attestiert wurde im Vergleich zum IRF. Weiterhin ist fraglich, wie umfangreich, vollständig und konsistent die Erfassung und Bewertung der Rezidive nach dem ersten Datenschnitt noch erfolgte.

### **Zeit bis zum Rezidiv**

Der Endpunkt Zeit bis zum Rezidiv wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da Rezidive bereits ausreichend im Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ abgebildet sind, der darüber hinaus noch Todesfälle einbezieht.

#### Operationalisierung:

##### *Beschreibung*

Der Endpunkt Zeit bis zum Rezidiv ist definiert als die Zeit ab EoT bis zum Auftreten eines Rezidivs bei Personen, die zum Ende der Behandlung eine CR erreicht hatten.

Zensierung: Personen ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten radiologischen Untersuchung zensiert. Für verstorbene Personen erfolgte die Zensierung zum Todeszeitpunkt.

Die Beurteilung der Rezidive und der CR erfolgte gemäß den Kriterien nach Cheson 2007 durch ein unabhängiges verblindetes Prüfkomitee (IRF) (siehe auch PFS und CR) bis zum Datenschnitt der primär geplanten Analyse vom 15. August 2018. Im Anschluss daran nahm das lokale Prüfpersonal die Bewertung vor.

Der Endpunkt wurde nicht a priori festgelegt, sondern post hoc für das Dossier definiert und analysiert.

- Erhebungszeitpunkte: Siehe „Zeit bis zum Rezidiv“
- Auswertung:  
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Personen der zulassungskonformen ITT-Population, die zum Behandlungsende eine CR erreicht hatten, für die Datenschnitte vom 15. August 2018 und 25. September 2019. Die Bewertung zum Datenschnitt vom 25. September 2019 wurde allein durch das jeweilige lokale Prüfpersonal vorgenommen.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Bezüglich der Unschärfe bei der Erfassung der CR zum Behandlungsende siehe „Rezidivfreies Überleben“.

#### Patientenrelevanz:

Rezidive stellen in dem vorliegenden Anwendungsgebiet ein patientenrelevantes Ereignis im Sinne des Versagens einer Heilung dar.

#### Validität:

Die Bewertung des Krankheitsstatus erfolgte standardisiert gemäß den Ansprechkriterien von Cheson et al. 2007. Die im Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ bei der Validität diskutierten kritischen Punkte gelten analog für die „Zeit bis zum Rezidiv“. Zusätzlich dazu werden Todesfälle in der vorliegenden Operationalisierung zensiert.

Aufgrund der Gefahr einer informativen Zensierung durch die Zensierung dieser Todesfälle im Endpunkt Zeit bis zum Rezidiv wird die Zeit bis zum Rezidiv für die Nutzenbewertung nicht



berücksichtigt. Mit dem Rezidivfreien Überleben wird in der Nutzenbewertung bereits eine Analyse berücksichtigt, die Todesfälle als Ereignisse wertet und diese Ereignisse zusätzlich separat nach Ursache aufschlüsselt.

### **Ereignisfreies Überleben (EFS)**

Der Endpunkt Ereignisfreies Überleben wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt aufgrund unklarer Patientenrelevanz.

#### Operationalisierung:

##### *Beschreibung*

Das Ereignisfreie Überleben ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis

- zur Progression
- zum Behandlungsende ohne Erreichen einer Vollständigen Remission
- zum Rezidiv nach CR bei Behandlungsende
- zum Tod jeglicher Ursache.

Personen ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Untersuchung zensiert.

Die Beurteilung erfolgte gemäß den Kriterien nach Cheson 2007 [2] durch ein unabhängiges verblindetes Prüfkomitee (IRF) (siehe auch PFS und CR) bis zum Datenschnitt der primär geplanten Analyse vom 15. August 2018. Im Anschluss daran nahm das lokale Prüfpersonal die Bewertung vor.

Der Endpunkt wurde nicht a priori festgelegt, sondern post hoc für das Dossier definiert und analysiert.

- Erhebungszeitpunkte: siehe PFS.
- Auswertung:  
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Personen der zulassungskonformen ITT-Subpopulation, für die Datenschnitte vom 15. August 2018 und 25. September 2019. Die Bewertung zum Datenschnitt vom 25. September 2019 wurde allein durch das jeweilige lokale Prüfpersonal vorgenommen.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar. Analog zu dem Endpunkt Rezidivfreies Überleben ist auch beim EFS die Wertung des Zeitpunktes „Behandlungsende“ nicht eindeutig operationalisiert, da die Beurteilung des Tumors zu zwei Zeitpunkten (Tag 15–21 letzter Therapiezyklus oder 30–37 Tage nach letzter Dosis) mit geringer zeitlicher Diskrepanz erfolgen konnte. Wie viele Personen der zulassungskonformen ITT-Subpopulation zu welcher Visite beurteilt wurden, ist unklar.

#### Patientenrelevanz:

Der pU führt den Endpunkt als Scheitern einer potentiell kurativen Therapieoption an. Ausgehend von einem kurativen Therapieansatz ist das Scheitern der potentiellen Heilung grundsätzlich patientenrelevant. In Bezug darauf ist die Aussagekraft des Endpunktes davon abhängig, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potentiellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird über den geplanten Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Im Endpunkt EFS wird jedoch die Abbildung des Scheiterns einer potentiell kurativen Therapieoption verfolgt. Die Einzelkomponenten Todesfälle und Rezidive werden im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant bewertet (siehe Endpunkt Rezidivfreies Überleben).

Die Einzelkomponente „Krankheitsprogression“ für sich selbst genommen wird nicht als geeignet erachtet, das Scheitern des kurativen Therapieansatzes mit hinreichender Sicherheit abzubilden, da nicht alle Ereignisse erfasst werden, die das Nicht-Erreichen einer CR repräsentieren, wie eine PR oder SD. Zudem wurde der Progress allein auf Grundlage morphologischer, bildgebender Befunde ohne Berücksichtigung einer für die Person spürbaren Symptomatik festgestellt (siehe PFS). Die Komponente „keine CR zu Behandlungsende erreicht“ ist jedoch in der Lage, alle weiteren Ereignisse zu erfassen, die das Nicht-Erreichen einer CR repräsentieren und somit komplementär mit den Ereignissen der Progression das Scheitern des Erreichens einer CR. Auch aufgrund der geringen Prävalenz an B-Symptomatik zu Baseline ist jedoch fraglich, ob das Nicht-Erreichen einer CR mit einer für den Patienten, die Patientin spürbaren Änderung von Krankheitssymptomen verbunden ist. Die Ansprechkriterien von Cheson et al. 2007 beziehen sich, wie bereits erläutert, fast ausschließlich auf morphologische und bildgebende Merkmale. Fraglich ist außerdem, ob das Nicht-Erreichen einer CR gleichzusetzen ist mit dem Scheitern einer potentiell kurativen Therapieoption. Das Stadium einer CR als Voraussetzung eines möglichen kurativen Therapieausgangs wurde bei den Ereignissen „Krankheitsprogression“ und „keine CR zu Behandlungsende“ nicht erreicht, weshalb fraglich erscheint, ob die Komponenten geeignet sind, um das Scheitern eines potentiell kurativen Therapieansatzes patientenrelevant abzubilden. Insofern wird die Patientenrelevanz des Endpunktes EFS im vorliegenden Anwendungsgebiet als „nicht gegeben“ bewertet.

Da im EFS jedoch alle Personen enthalten sind, die sich zum jeweiligen Datenschnitt nicht mehr im Stadium einer potentiellen Heilung (CR) befanden, wird der Endpunkt ergänzend dargestellt.

#### Validität:

Die Analyse des Endpunktes EFS, der das Scheitern eines potentiell kurativen Therapieansatzes abbilden soll, erfolgte über Ereigniszeitanalysen. Die operationalisierten Ereignisse Progression, Tod jeglicher Ursache, Rezidiv nach Erreichen einer CR zu Behandlungsende sowie keine CR bis zum Behandlungsende erscheinen geeignet den Endpunkt vollumfänglich abzubilden. Abhängig von der Anzahl der erhaltenen Therapiezyklen kann jedoch die Zeit bis zum Nicht-Erreichen einer CR bei EoT unterschiedlich lange ausfallen. Personen mit PR oder SD und der maximalen Anzahl an Behandlungszyklen gehen somit automatisch mit einer höheren ereignisfreien Zeit ein als Personen mit weniger Therapiezyklen. Die Anzahl der verabreichten Therapiezyklen je Behandlungsarm sollte demnach vergleichbar sein. Im Fall einer großen Anzahl an Ereignissen aufgrund des Nicht-Erreichens einer CR treten zudem viele Ereignisse gleichzeitig zum Behandlungsende auf.

In Bezug auf die Nachbeobachtung der Einzelkomponente „Rezidive“ besteht eine vergleichbare Problematik zum Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“, wonach eine vollständige und konsistente Erfassung des Lymphomstatus nach dem primär geplanten Datenschnitt vom 15. August 2018 fraglich erscheint.



Die Bewertung des Krankheitsstatus erfolgte standardisiert gemäß den Ansprechkriterien von Cheson et al. 2007. Allerdings basieren die Ergebnisse nur für den Datenschnitt vom 15. August 2018 auf einer Beurteilung durch ein unabhängiges und verblindetes Reviewkomitee. Die Bewertung zum Datenschnitt vom 25. September 2019 wurde durch das jeweilige lokale Prüfpersonal vorgenommen. Es ist fraglich, wie konsistent, umfangreich und vollständig die Erfassung und Bewertung von Rezidiven nach dem ersten Datenschnitt noch erfolgte, vor dem Hintergrund, dass die Nachbeobachtung des Lymphomstatus zu diesem Zeitpunkt enden sollte.

Insgesamt erscheint die Operationalisierung des Endpunkts ausreichend valide und wird aufgrund unklarer Patientenrelevanz ergänzend dargestellt.

### **Nachhaltige CR**

Der Endpunkt Nachhaltige CR wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung:

##### *Beschreibung*

Nachhaltige CR ist definiert als Personen mit einer CR am Behandlungsende, die bis zum Beobachtungsende kein Rezidiv entwickelt hatten. Analysiert wurde dabei der Anteil dieser Personen an der gesamten zulassungskonformen ITT-Population (alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit lokaler sALCL-Diagnose).

Der Endpunkt wurde nicht a priori festgelegt, sondern post hoc für das Dossier definiert und analysiert.

- Erhebungszeitpunkte:  
siehe Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“
- Auswertung:  
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Personen der zulassungskonformen ITT-Subpopulation, für die Datenschnitte vom 15. August 2018 und 25. September 2019. Die Bewertung zum Datenschnitt vom 25. September 2019 wurde allein durch das jeweilige lokale Prüfpersonal vorgenommen.

##### *Bewertung*

Gemäß Operationalisierung wurde eine CR zum Behandlungsende als nachhaltig gewertet, sofern bis zum Beobachtungsende kein Rezidiv auftrat. Es ist davon auszugehen, dass es sich dabei um das individuelle Beobachtungsende eines jeden Studienteilnehmenden handelt. Es liegen keine Informationen darüber vor, wie mit verstorbenen Personen oder Studienabbrechern umgegangen wurde, die zu diesem Zeitpunkt noch kein Rezidiv erlitten hatten. Angaben zur Beobachtungsdauer des Endpunktes liegen nicht vor. Da die Studienteilnehmenden zu unterschiedlichen Zeitpunkten in die Studien eingeschlossen wurden, liegen beim jeweiligen Datenschnitt unterschiedlich lange Beobachtungszeiten für die Patientinnen und Patienten vor und damit Zeiträume, in denen ein Rezidiv auftreten konnte. Bei der Ergebnisdarstellung werden ausschließlich die Ergebnisse der relativen Risiken herangezogen, da eine Nachhaltige CR nicht selten ist und etwaige Adjustierungsvariablen nicht dargestellt sind.

### Patientenrelevanz:

Bei der Nachhaltigen CR handelt es sich um einen Endpunkt, der maßgeblich durch die beiden Komponenten CR und Rezidive bestimmt ist. Das Erreichen einer CR gemäß den Ansprechkriterien von Cheson et al. 2007 ohne Remission einer für den Studienteilnehmenden spürbaren Veränderung bzw. Besserung der Symptomatik ist nicht patientenrelevant (vergleiche Endpunkt „Vollständige Remission“). Rezidive stellen im vorliegenden Anwendungsgebiet dagegen ein patientenrelevantes Ereignis im Sinne des Versagens einer Heilung dar. In Kombination stellt das Erreichen einer CR die Voraussetzung für eine potentielle Kuration dar, deren Fortbestand über Ausbleiben eines Rezidivs bis zum Beobachtungsende geprüft wird.

Der Endpunkt wird im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt patientenrelevant bewertet, da es sich um Personen handelt, die sich zum Beobachtungsende noch im Stadium Kuration/Krankheitsfreiheit befinden. Im vorliegenden Anwendungsgebiet treten Rezidive häufig zeitnah im Anschluss an eine CR auf, sodass 3 Jahre nach dem Erreichen einer CR nur noch mit wenig Rezidiven zu rechnen ist [3,9].

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt liegt nicht vor. Unter Berücksichtigung der medianen Beobachtungsdauer anderer Endpunkte ist von einer ausreichend langen Beobachtungsdauer auszugehen, sodass bei einem Großteil der Betroffenen von einer dauerhaften Erkrankungsfreiheit ausgegangen werden kann.

### Validität:

Wie bereits bei der Operationalisierung ausgeführt, muss davon ausgegangen werden, dass eine CR bei verstorbenen Personen und Studienabbrüchern zu Behandlungsende ohne dokumentiertes Rezidiv im Studienverlauf als „nachhaltig“ gewertet wurde. Somit besteht die Möglichkeit, dass Personen mit einem nicht diagnostizierten Rezidiv die Studie abbrechen oder versterben. Informationen zur Anzahl der Studienabbrüche oder Todesfälle und deren Gründe liegen nicht vor. Auch der Patientenfluss kann nicht abschließend rekonstruiert werden. Es ist unklar, ob Personen bei einem Behandlungsabbruch nochmals einer Beurteilung des Tumors unterzogen worden. Darüber hinaus ist eine mediane Beobachtungsdauer spezifisch für den Endpunkt nicht dargelegt. Inwiefern ein Vergleich der Anteile in den jeweiligen Studienarmen über RR adäquat ist, kann damit nicht abschließend beurteilt werden.

In Bezug auf die Nachbeobachtung der Einzelkomponente „Rezidive“ besteht eine vergleichbare Problematik zum Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“, wonach eine vollständige und konsistente Erfassung des Lymphomstatus nach dem primär geplanten Datenschnitt vom 15. August 2018 fraglich erscheint.

Aufgrund der Unklarheiten ist die Validität des Endpunktes eingeschränkt. Er wird dennoch in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### **Autologe Stammzelltransplantation (ASZT)**

Der Endpunkt Rate der autologen Stammzelltransplantationen (ASZT) wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz und Validität.

### Operationalisierung:

#### *Beschreibung*

Voraussetzung für eine ASZT ist in der Regel eine Vollständige Remission. Die ASZT wird daher in dem Kontext nicht als neue antineoplastische Therapie angesehen, sondern als konsolidierende Folgetherapie mit dem Ziel der Kuration. Eine Behandlung mit einer ASZT erfolgte im Fall einer Remission patientenindividuell. Die ASZT wurde entsprechend der Vorgaben des jeweiligen Studienzentrums durchgeführt.

Der Endpunkt wurde nicht a priori festgelegt, sondern post hoc für das Dossier definiert und analysiert.

- **Erhebungszeitpunkte:**  
Die Erhebungszeitpunkte werden nicht explizit dargestellt, da der Endpunkt post hoc definiert wurde. Es wird davon ausgegangen, dass der Endpunkt im Rahmen der Erhebung von allen antineoplastischen Therapien erfasst wird (siehe Medical Resource Utilisation): Der Endpunkt wurde zu Zyklus 1 (Tag 1), Zyklus 2 (Tag 1 ± 1 Tag), EoT-Visite sowie 9, 12, 15, 18, 21, 24 und 30 Monate (jeweils ± 1 Woche) nach der ersten Dosis erhoben.
- **Auswertung:**  
Die Auswertung erfolgte post hoc auf Basis der ITT-Population innerhalb der Subpopulation sALCL (Datenschnitt: 15.08.2018). Gruppenunterschiede wurden mit relativem Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz sowie p-Wert berechnet.

#### *Bewertung*

Der Endpunkt wurde post hoc festgelegt. Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar. Es ist unklar, ob in die Rate der ASZT nur die konsolidierende ASZT eingeht (nach einer CR) oder ob auch ASZT als Zweitlinien-Therapie mitgezählt werden. Es ist zudem unklar, ob auch Studienteilnehmende mit einem Partiellen Ansprechen (PR) eine konsolidierende ASZT erhalten können (siehe auch Patientenrelevanz).

Die Erhebungszeitpunkte für die Erfassung weiterer antineoplastischer Therapien (und somit wohl auch für ASZT) waren prädefiniert. Trotz der Unklarheiten wird die Operationalisierung der Rate der ASZT als geeignet erachtet.

### Patientenrelevanz:

Die Patientenrelevanz der Rate der ASZT begründet der pU damit, dass Studienteilnehmende mit einer ASZT eine bedeutsame Chance auf eine Heilung haben. Eine Vollständige Remission (CR) ist in der Regel Voraussetzung für die Durchführung einer ASZT. Die Rate der ASZT sollte daher auch mit der Rate der CR zusammenhängen.

Die Patientenrelevanz einer CR ohne zugrunde liegende B-Symptomatik ist unklar (siehe Endpunkt CR). Patientenrelevante Effekte in Bezug auf eine potentielle Heilung nach einer ASZT lassen sich allein anhand der Durchführung einer ASZT nicht direkt ableiten, denn auch nach einer erfolgten ASZT kann ein Teil der Studienteilnehmenden rezidivieren.

Gemäß EPAR [4] wird die Durchführung einer konsolidierenden ASZT nach einem Kompletten Ansprechen (CR) oder einem Partiellen Ansprechen (PR) in der ersten Therapielinie empfohlen (außer bei ALK+-Patientinnen und -Patienten mit einem IPI-Index ≤ 2; diese Personen wurden in der ECHELON-2-Studie ausgeschlossen) [3]. Dies liegt darin begründet, dass die Dauer des Ansprechens für einen Teil der Patientinnen und Patienten moderat ist und Rezidive häufig

auftreten. Abgesehen davon ist die Rolle einer konsolidierenden SZT im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht eindeutig definiert [10] [8]. Eine SZT scheint jedoch keine Voraussetzung für eine Kuration zu sein. Unklar ist weiterhin, ob Studienteilnehmende der ECHELON-2-Studie nach einem PR auch eine konsolidierende ASZT erhalten. Eine PR ist aufgrund der weiterhin bestehenden Erkrankung nicht patientenrelevant.

#### Validität:

Die Entscheidung der Durchführung einer ASZT wird entsprechend der Vorgaben des jeweiligen Studienzentrums getroffen und könnte auch zwischen den Studienzentren variieren. Für die Therapieentscheidung der Durchführung einer ASZT ist eine patientenindividuelle Abwägung zwischen Risiken (unerwünschte Ergebnisse bis hin zum Tod) und Nutzen der Therapie (potentiell anhaltende Kuration) anhand des Ansprechens auf die vorangehende initiale Therapie (A-CHP bzw. CHOP) sowie der individuellen prognostischen Faktoren nötig. Detaillierte Informationen zu diesen Abwägungsprozessen bzw. weiterführende Daten zu den prognostischen Faktoren der Studienteilnehmenden mit und ohne ASZT konnten nicht aus den Unterlagen des pU entnommen werden. Zudem ist die Durchführung einer ASZT von weiteren Faktoren abhängig wie z. B. Zustimmung des Patienten bzw. der Patientin, Eignung für die ASZT (nicht alle Patientinnen und Patienten sind nach einem Ansprechen auf die Erstlinientherapie für eine ASZT geeignet). Da der Endpunkt a priori nicht im Studienprotokoll bzw. im statistischen Analyseplan festgelegt wurde, kann selektives Berichten nicht ausgeschlossen werden.

Insgesamt wird der post hoc festgelegte Endpunkt Rate der ASZT aufgrund der unklaren Berücksichtigung von Studienteilnehmenden mit PR und der nicht ausreichenden Validität des Endpunkts (z. B. ist die Rate der ASZT abhängig von der Zustimmung der Patientin bzw. des Patienten) nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

#### **Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik**

Der Endpunkt Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Validität.

#### Operationalisierung:

##### *Beschreibung*

Der Endpunkt Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik ist definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur vollständigen Besserung aller zu Baseline festgestellter B-Symptome. Die B-Symptomatik wird laut Studienprotokoll im Rahmen der Lymphom-Erfassung erhoben. Dies umfasste die Symptome Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust (> 10 %). Zur Baseline-Messung bezieht sich die Erhebung der B-Symptomatik auf das Auftreten der Symptome während der Screening-Periode. Eine Besserung sollte nicht bis zum Zeitpunkt Zyklus 1, Tag 1, auftreten.

Der Endpunkt wurde nicht a priori festgelegt, sondern post hoc für das Dossier definiert und analysiert.

- Erhebungszeitpunkte:  
Der Endpunkt wurde zum Zeitpunkt Zyklus 1 (Tag 1), Zyklus 2 (Tag 1 ± 1 Tag), letzter geplanter Zyklus (Tag 15–21), EoT-Visite sowie 9, 12, 15, 18, 21, 24 und anschließend alle 6 Monate (jeweils ± 1 Woche) nach der ersten Dosis bis Progression, Tod oder Analyse des primären Endpunktes erhoben.

- **Auswertung:**  
Die Auswertung erfolgte auf Basis der zulassungskonformen ITT-Population bei Studienteilnehmenden mit B-Symptomatik zu Baseline über Ereigniszeitanalysen.

#### *Bewertung*

Der Endpunkt wurde post hoc festgelegt. Aus der Operationalisierung geht nicht eindeutig hervor, wie viele der 3 Symptome (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust > 10 %) für das Vorliegen einer B-Symptomatik erfüllt sein müssen. Zudem ist unklar, auf welchen Zeitraum sich das Auftreten der einzelnen Symptome bezieht. Außerdem ist nicht klar, wie mit dem Symptom Gewichtsverlust (> 10 %) für eine vollständige Besserung der B-Symptomatik umgegangen wird. Offen bleibt, ob mit dem Verschwinden des Gewichtsverlust-Symptoms eine Gewichtszunahme verbunden ist und auf welchen Zeitraum sich dies bezieht. Zudem werden Personen, bei denen B-Symptome erstmals während der Studie auftreten bzw. bei denen nach einer vollständigen Besserung der B-Symptomatik diese erneut auftreten, beispielsweise durch eine rezidivierende Erkrankung, offensichtlich nicht von der Operationalisierung des Endpunktes erfasst.

#### Patientenrelevanz:

Eine B-Symptomatik ist ein typisches Symptom der Erkrankung sALCL, allerdings leidet nur ein Teil der Patientinnen und Patienten an dieser Symptomatik bzw. treten die Symptome oftmals erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium auf. Für symptomatische Patientinnen und Patienten stellt B-Symptomatik eine spürbare Belastung dar und ist damit patientenrelevant.

Das Verschwinden der B-Symptomatik ist bereits in dem Endpunkt der CR-Rate abgebildet, da ein Teil der Definition der CR das Verschwinden aller Krankheitssymptome ist. Zudem wird in der Auswertung der CR-Rate die Subgruppe der symptomatischen Patientinnen und Patienten berücksichtigt (siehe Endpunkt CR).

Die B-Symptomatik wird im Rahmen der Studienvisiten durch das Studienpersonal erfasst. Krankheitstypische Symptome werden jedoch in der vorliegenden Studie auch von den Studienteilnehmenden selbst berichtet (siehe auch EORTC-QLQ-C30-Symptomskalen). Ein patientenrelevantes Abklingen der Krankheitssymptome müsste dementsprechend teilweise bereits in den selbstberichteten Morbiditätsendpunkten abgebildet sein.

#### Validität:

B-Symptomatik, falls sie vorliegt, ist bei dem vorliegenden Krankheitsbild in der Regel mit der Standardtherapie gut behandelbar und klingt mit Beginn einer initialen Chemotherapie ab. Aufgrund des Bezugs auf Patientinnen und Patienten mit vorliegender B-Symptomatik zu Baseline (kein Stratifizierungsfaktor) erfolgt in der Analyse ein Bruch der Randomisierung. Zudem weist mit 27 % der Interventionsgruppe und 35 % der Kontrollgruppe nur ein geringer Teil der zulassungskonformen ITT-Population eine B-Symptomatik zu Baseline auf.

Die Erhebung des Endpunkts wird insbesondere bezüglich einer Verlaufsmessung als nicht valide erachtet. Es ist unklar, wie der Endpunkt genau operationalisiert wurde (siehe Bewertung Operationalisierung) und wie sich die Symptombesserung genau äußert. Darüber hinaus werden Personen, bei denen B-Symptome erstmals während der Studie auftreten bzw. bei denen nach einer vollständigen Besserung der B-Symptomatik erneut B-Symptome auftreten, beispielsweise durch eine rezidivierende Erkrankung, offensichtlich nicht von der vorliegenden

Operationalisierung des Endpunktes erfasst. Zudem kann aufgrund der Post-hoc-Definition des Endpunktes ein selektives Berichten nicht ausgeschlossen werden.

Der post hoc festgelegte Endpunkt Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik wird in der Nutzenbewertung nicht herangezogen.

### **EQ-5D-VAS**

Der Endpunkt EQ-5D-VAS wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung:

##### *Beschreibung*

Zur Messung des allgemeinen Gesundheitszustandes wurde die visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D-VAS) herangezogen.

Die EQ-5D-VAS ist eine visuelle Analogskala von 0 bis 100, auf der die Patientinnen und Patienten ihren Gesundheitszustand einschätzen. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand.

- Erhebungszeitpunkte:
  - Tag 1 eines jedes Therapiezyklus
  - EoT-Visite 30–37 Tage nach letzter Dosis Studienmedikation
  - Follow-up: Monat 9, 12, 15, 18, 21 und 24 (bei Progress ausschließlich Monat 12, 18, 24) nach Behandlungsbeginn
  - Nach Monat 24 alle 6 Monate bis zum Tod oder Studienende
- Auswertung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis der zulassungskonformen ITT-Population für den primären Datenschnitt vom 15. August 2018 über Mittelwertdifferenzen und Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung und Verschlechterung um 10 Punkte.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Der pU stellt im Dossier ausschließlich die Ergebnisse zur EQ-5D-VAS dar. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Unklar ist, ob Personen für Zeitpunkte, zu denen kein ausgefüllter Fragebogen vorliegt, als Non-Responder (d. h. „nicht verschlechtert“) oder Responder (d. h. „verschlechtert“) gewertet wurden oder als Zensierung in die Analyse eingegangen sind.

#### Patientenrelevanz:

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.



### Validität:

Die EQ-5D-VAS wird als valide zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes angesehen. Für das Modul 4 wertet der pU die Ergebnisse post hoc mittels MMRM- und Ereigniszeitanalysen unter Einbezug einer MID von 10 Punkten für die zulassungskonforme Subpopulation aus.

Mittels verteilungs- und ankerbasierter Untersuchungen in einer Querschnittstudie an 534 krebserkrankten Personen, darunter ca. 50 mit Lymphom, wurden Spannen an Werten für eine MID von 7 bis 10 oder 8 bis 11 Punkten (je nach Anker) identifiziert [11]. Zur Ermittlung einer intraindividuellen Relevanzschwelle, die zur sinnvollen Interpretation von Ergebnissen benötigt wird, wäre eine Analyse mittels longitudinaler Daten besser geeignet als eine Analyse von Querschnittsdaten. Es gilt zu beachten, dass die Verwendung von Querschnittsdaten zur Berechnung von Relevanzschwellen nicht generell akzeptiert werden kann. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass eine intraindividuelle Veränderung der EQ-5D-VAS um 10 Punkte eine klinisch relevante Veränderung bedeutet.

Die kumulierten Ereigniszahlen aus den Studienarmen für die Zeit bis zur Verbesserung (A+CHP n = 95 (64 %) und CHOP n = 88 (61 %)) und Verschlechterungen (A+CHP n = 63 (42 %) und CHOP n = 57 (39 %)) in der EQ-5D-VAS um 10 Punkte bei einer Studienpopulation von n = 149 und n = 145 lassen erkennen, dass sich einzelne Personen im Studienverlauf sowohl verbessert als auch verschlechtert haben müssen. Die Veränderungen, die in die Ereigniszeitanalysen als Ereignisse eingehen, scheinen zumindest bei einigen Testpersonen nicht dauerhaft zu bestehen. Auf wie viele Personen dies zutrifft, ist nicht bekannt. Es ist fraglich, wie relevant solche kurzzeitigen bzw. fluktuierenden Veränderungen für die Patientinnen und Patienten sind.

Rücklaufquoten von lediglich um die 20 % in beiden Studienarmen bestanden bei den Erhebungen zu Beginn des Zyklus 7 und 8. Diese zusätzlichen Behandlungszyklen erhielt jedoch nur ein geringer Anteil der Testpersonen (ca. 21 %), wobei der Anteil zwischen den Studienarmen ausgeglichen war. Da zudem die Rücklaufquote ab Monat 12 nach Behandlungsbeginn auf unter 70 % der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Personen im Kontrollarm fällt und zu Monat 15 ebenfalls im Interventionsarm, werden die Ereigniszeitanalysen für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da sie sich auf den gesamten Studienzeitraum beziehen. Stattdessen wird lediglich die durchschnittliche Veränderung auf der EQ-5D-VAS zum Behandlungsende im Vergleich zu Baseline dargestellt. Ergebnisse für Veränderungen von Baseline bis zum Erhebungszeitpunkt an Monat 12, an dem die Rücklaufquoten letztmalig 70 % in beiden Behandlungsarmen übertrafen, liegen nicht vor.

Die EQ-5D-VAS bildet den allgemeinen Gesundheitszustand ab und wird der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet und für die Nutzenbewertung herangezogen.

### **EORTC-QLQ-C30-Symptomskalen**

Der Endpunkt EORTC QLQ-C30 wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung:

#### *Beschreibung*

Der QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire C30) Version 3.0 der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ist ein generisches Instrument bestehend aus 30

Items zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Krebserkrankten. Der Fragebogen gliedert sich in

- 5 Funktionsskalen:
  - physische Funktion (5 Items),
  - Rollenfunktion (2 Items),
  - emotionale Funktion (4 Items),
  - kognitive Funktion (2 Items),
  - soziale Funktion (2 Items),
- 3 Symptomskalen:
  - Fatigue (3 Items),
  - Schmerz (2 Items),
  - Übelkeit und Erbrechen (2 Items) und
- 1 globale Skala zum allgemeinen Gesundheitsstatus / Lebensqualität.

Zusätzlich umfasst der Fragebogen einzelne Items zu Symptomen (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhö) und zu finanziellen Beeinträchtigungen.

Die Fragen werden auf 4-Punkte-Skalen bzw. einer 7-Punkte-Skala für den allgemeinen Gesundheitsstatus / Lebensqualität beantwortet. Der Erinnerungszeitraum ist die vergangene Woche. Gemäß Manual werden der Gesamtscore und die Scores für Funktions-, Symptom- und den anderen Einzelskalen auf eine Skala von 0–100 Punkten transformiert.

Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala bedeuten bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomitems bedeuten schwerere Symptomatik.

- Erhebungszeitpunkte:
  - Tag 1 eines jedes Therapiezyklus
  - EoT-Visite 30–37 Tage nach letzter Dosis Studienmedikation
  - Follow-up: Monat 9, 12, 15, 18, 21, 24 und 30 nach Behandlungsbeginn oder bis zur Progression
- Auswertung:
 

Die Auswertung erfolgte auf Basis der zulassungskonformen ITT-Population für den primären Datenschnitt vom 15. August 2018 über Mittelwertdifferenzen und Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung und Verschlechterung um 10 Punkte.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung des Endpunktes ist weitgehend nachvollziehbar. Der Unterteilung des Fragebogens in Skalen zur Morbidität und Funktionsskalen für die Lebensqualität wird gefolgt. Bei der Ereigniszeitanalyse ist unklar, ob Personen für Zeitpunkte, zu denen kein ausgefüllter Fragebogen vorliegt, als Non-Responder (d. h. „nicht verschlechtert“) oder Responder (d. h. „verschlechtert“) gewertet wurden oder als Zensierung in die Analyse eingegangen sind.

### Patientenrelevanz:

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der



Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

#### Validität:

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein etabliertes und validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptome bei Krebspatientinnen und -patienten [5]. Die Skala „finanzielle Schwierigkeiten“ wird jedoch in die vorliegende Bewertung nicht eingeschlossen, da sie kein Symptom abbildet. Für das Modul 4 wertet der pU die Ergebnisse post hoc mittels MMRM- und Ereigniszeitanalysen unter Einbezug einer MID von 10 Punkten in der zulassungskonformen Subpopulation aus.

Die post hoc durchgeführten Analysen der Dauer bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung werden aus folgenden Gründen nicht berücksichtigt. Die kumulierten Ereigniszahlen bei bestimmten Symptomskalen aus den Studienarmen für die Zeit bis zur Verbesserung (bspw. Fatigue: A+CHP n = 114 (75 %) und CHOP n = 111 (76 %)) und Verschlechterungen (bspw. Fatigue: A+CHP n = 77 (50 %) und CHOP n = 72 (49 %)) um mindestens 10 Punkte lassen, kongruent zur Auswertung der EQ-5D-VAS, bei auswertbaren Rückläufen von N = 153 und N = 146 erkennen, dass sich einzelne Personen im Studienverlauf sowohl verbessert als auch verschlechtert haben müssen. Die Veränderungen, die in die Ereigniszeitanalysen als Ereignisse eingehen, scheinen zumindest bei einigen Testpersonen nicht dauerhaft zu bestehen. Auf wie viele Personen dies zutrifft, ist nicht bekannt. Es ist fraglich, wie relevant solche kurzzeitigen bzw. fluktuierenden Veränderungen für die Patientinnen und Patienten sind.

Rücklaufquoten von lediglich um die 20 % in beiden Studienarmen bestanden bei den Erhebungen zu Beginn des Zyklus 7 und 8. Diese zusätzlichen Behandlungszyklen erhielt jedoch nur ein geringer Anteil der Testpersonen (ca. 21 %), wobei der Anteil zwischen den Studienarmen ausgeglichen war. Während der Nachbeobachtung war eine weitere Erhebung des Fragebogens im Fall einer Progression nicht weiter vorgesehen. Eine informative Zensierung kann hier nicht ausgeschlossen werden. Da zudem die Rücklaufquote ab Monat 12 nach Behandlungsbeginn auf unter 70 % der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Personen im Kontrollarm fällt und zu Monat 18 auch im Interventionsarm, werden die Ereigniszeitanalysen für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da sie sich auf den gesamten Studienzeitraum beziehen. Stattdessen wird lediglich die durchschnittliche Veränderung in den EORTC-QLQ-C30-Symptomskalen zum Behandlungsende im Vergleich zu Baseline dargestellt. Ergebnisse für Veränderungen von Baseline bis zum Erhebungszeitpunkt an Monat 12, an dem die Rücklaufquoten letztmalig 70 % in beiden Behandlungsarmen übertrafen, liegen nicht vor. Im Hinblick auf die dabei durchgeführte MMRM-Analyse ist unklar, wie Personen in der Auswertung berücksichtigt wurden, die weniger als 8 Behandlungszyklen erhielten. Auch der Umgang mit fehlenden Rückläufen im Allgemeinen ist unklar.

Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 bilden den allgemeinen Gesundheitszustand ab und werden der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet und für die Nutzenbewertung herangezogen.

#### **FACT/GOG-Ntx**

Der Endpunkt FACT/GOG-Ntx wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung:

#### *Beschreibung*

Der Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx) ist ein patientenberichteter Fragebogen, der aus dem generischen FACT-G und einer 11 Items umfassenden Subskala zur Erfassung der Chemotherapie-induzierten neurologischen Symptome besteht. In der Studie ECHELON-2 wurde ausschließlich die FACT/GOG-Ntx-Subskala eingesetzt.

Die 11 Items der FACT/GOG-Ntx-Subskala beziehen sich auf die sensorische Neuropathie (4 Items), die motorische Neuropathie (3 Items), die auditorische Neuropathie (2 Items) sowie auf Dysfunktion aufgrund von Neuropathie (2 Items). Die Items werden auf einer 5-stufigen Skala bewertet; für den Subskalen-Score werden die Werte aufaddiert. Der Score kann Werte zwischen 0 und 44 annehmen. Höhere Werte kennzeichnen stärkere Beschwerden. Bezugszeitraum sind die vergangenen 7 Tage.

- Erhebungszeitpunkte:  
Während der Behandlungsperiode am Tag 1 eines jedes Therapiezyklus, bei der EoT-Visite 30–37 Tage nach letzter Dosis Studienmedikation sowie bei Personen mit einer während der Behandlung auftretenden peripheren Neutropenie zu Monat 9, 12, 15, 18, 21 und 24 oder bis zur Krankheitsprogression oder antineoplastischen Folgetherapie, je nachdem was früher eintritt.
- Auswertung:  
Die Auswertung erfolgte auf Basis der zulassungskonformen ITT-Population für den primären Datenschnitt vom 15. August 2018 über Mittelwertdifferenzen.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz:

Als patientenberichteter Fragebogen zu den unter Brentuximab Vedotin häufig auftretenden neurologischen Symptomen wird der FACT/GOG-Ntx als patientenrelevant bewertet. Der Fragebogen wird als geeignet angesehen, patientenrelevante Effekte zu messen.

### Validität:

Die Itemauswahl für eine zunächst 16 Items umfassende Ntx-Subskala basierte auf Befragungen von fünf Personen mit klinischer Expertise und zehn Patientinnen mit Chemotherapie-induzierter Neuropathie. Diese Ntx-Subskala wurde in einer klinischen Studie getestet und basierend auf den Ergebnissen zu der 11-Items-Version modifiziert bzw. reduziert [1]. Die Reliabilität und Validität des FACT/GOG-Ntx bzw. der Subskala Ntx wurde in zwei Studien untersucht [1,7]. In der Studie von Calhoun et al. 2003 wurde der FACT/GOG-Ntx-Fragebogen zum einen bei Chemotherapie-naiven Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die mit einer Chemotherapie behandelt werden sollten (N = 60), und zum anderen bei Patientinnen mit gynäkologischen Krebserkrankungen, die Chemotherapie-induzierte Toxizitäten aufwiesen (N = 43), untersucht [1]. Huang et al. 2007 untersuchten die Validität der FACT/GOG-Ntx-Subskala bei Chemotherapie-naiven Frauen mit rezidivierenden Karzinomen des Stadiums III oder IV, die mit Chemotherapie (Doxorubicin, Cisplatin [AP] oder Doxorubicin, Cisplatin, Paclitaxel [TAP]) behandelt werden sollten (N = 263). In beiden Studien wurde eine hohe Konsistenz der Subskala gezeigt [1,7]. Die Subskala differenzierte statistisch

signifikant zwischen den Patientinnen mit und ohne Neuropathien [1]. Die konvergente Validität wurde in beiden Studien bestätigt [1,7]. Ausgehend von der Hypothese, dass unter TAP häufiger und stärkere Neurotoxizitäten als unter AP auftreten, wurden in der Studie von Huang et al. die Veränderungen auf der Ntx-Subskala bei den Patientinnen über sieben Behandlungszyklen mit TAP bzw. AP beobachtet. Mit dem Ergebnis der statistisch signifikant höheren Werte auf der FACT/GOG-Ntx-Subskala ab dem dritten Zyklus von TAP im Vergleich zu AP wurde die Hypothese bestätigt und die Änderungssensitivität ausreichend beschrieben. Informationen zur klinischen Relevanz von Unterschieden wurden nicht identifiziert.

Für das Modul 4 wurde der Endpunkt mittels MMRM-Analysen ausgewertet. Dabei ist unklar, wie Personen in der Auswertung berücksichtigt wurden, die weniger als 8 Behandlungszyklen erhielten. Auch der Umgang mit fehlenden Rückläufen im Allgemeinen ist unklar.

Die FACT/GOG-Ntx-Skala bildet Chemotherapie-induzierte neurologische Symptome ab und wird der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet und für die Nutzenbewertung herangezogen.

### **2.3.3 Lebensqualität**

#### **EORTC-QLQ-C30-Funktionsskalen**

Der Endpunkt EORTC-QLQ-C30-Funktionsskalen wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

##### Operationalisierung:

###### *Beschreibung*

Zu Erfassung der Lebensqualität wurden die 5 Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

- physische Funktion (5 Items),
- Rollenfunktion (2 Items),
- emotionale Funktion (4 Items),
- kognitive Funktion (2 Items),
- soziale Funktion (2 Items)

und die globale Skala zum allgemeinen Gesundheitsstatus / Lebensqualität herangezogen. Ausführungen zur Operationalisierung siehe Endpunkt „EORTC QLQ-C30“. Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala bedeuten bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität.

- Erhebungszeitpunkte: siehe EORTC-QLQ-C30-Symptomskalen.
- Auswertung: siehe EORTC-QLQ-C30-Symptomskalen.

###### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar. Bei der Ereigniszeitanalyse ist unklar, ob Personen für Zeitpunkte, zu denen kein ausgefüllter Fragebogen vorliegt, als Non-Responder (d. h. „nicht verschlechtert“) oder Responder (d. h. „verschlechtert“) gewertet wurden oder als Zensurierung in die Analyse eingegangen sind.

##### Patientenrelevanz:

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der

Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

#### Validität:

Wie bereits bei der Bewertung der EORTC-QLQ-C30-Funktionsskalen ausgeführt, werden die Ereigniszeitanalysen in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Gründe sind stark abfallende Rücklaufquoten nach Behandlungsende, eine unklare Relevanz des Kriteriums Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. Verschlechterung und ein nicht definierter Umgang mit fehlenden Werten. Stattdessen wird lediglich die durchschnittliche Veränderung in den EORTC-QLQ-C30-Funktionsskalen zum Behandlungsende im Vergleich zu Baseline dargestellt. Ergebnisse für Veränderungen von Baseline bis zum Erhebungszeitpunkt an Monat 12, an dem die Rücklaufquoten letztmalig 70 % in beiden Behandlungsarmen übertrafen, liegen ebenfalls nicht vor.

Die Funktionsskala und die globale Skala des EORTC QLQ-C30 bilden die Lebensqualität ab und werden in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

### **2.3.4 Sicherheit**

#### **Unerwünschte Ereignisse**

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung:

##### *Beschreibung*

Ein UE war definiert als jegliches ungewöhnliche medizinische Ereignis bei einem Studienteilnehmenden. Das Ereignis muss nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung oder der Einnahme stehen. In die Sicherheitsanalyse gingen alle UE ein, die nach dem Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten bzw. sich verschlimmerten (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE). UE mit unbekanntem Datum des Auftretens werden als TEAE gewertet. Alle UE wurden nach MedDRA Version 21 oder höher kodiert. Die Erhebung der UE erfolgte über die Befragung der Testpersonen, physische Untersuchungen, Labortests oder anderweitig. Folgende Informationen sollten bei der Entscheidung berücksichtigt werden, ob ein Testergebnis, ein medizinischer Zustand oder ein sonstiges Ereignis auf dem UE- und Vorerkrankungs-Datenblatt erfasst werden:

- Zwischen Einwilligungserklärung und Tag 1 sollten nur studienprotokollbezogene UE erfasst werden.
- Alle Begleiterkrankungen sollten an Tag 1 erfasst werden.
- Jegliche UE (unabhängig von ihrem Bezug zur Studienmedikation) sollten von Tag 1 bis zum Ende der Sicherheitsnachbeobachtung erfasst werden. Komplikationen, die mit weiteren Prozeduren wie einer Biopsie in Verbindung stehen, sollten als UE erfasst werden, unabhängig davon, ob die Prozedur erforderlich war.
- Veränderungen bei Erkrankungen und UE, wie deren Schwere, Häufigkeit, Art, sollten erfasst werden.
- Abnormale Laborwerte allein sollten nicht als UE erfasst werden, außer sie stehen in Verbindung mit klinischen Anzeichen oder Symptomen, erfordern eine Therapie, führen zu SUE, Studien- oder Therapieabbrüchen.

Sicherheit wird über den Studienzeitraum durch ein Independent Data Monitoring Committee (IDMC) überwacht. Zusätzlich sollte der Bezug des UE zur Studienmedikation vom Prüfpersonal bewertet werden.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE): Als SUE waren im Studienprotokoll jegliche medizinisch unerwünschten Ereignisse definiert, die

- zum Tod führten,
- lebensgefährdend waren,
- zur Hospitalisierung bzw. Verlängerung einer Hospitalisierung führten,
- zu einer anhaltenden oder schwerwiegenden Behinderung/Beeinträchtigung führten,
- zu einer kongenitalen Anomalie / angeborenen Fehlbildung führten,
- ein wichtiges medizinisches Ereignis darstellen, das nicht eines der anderen Kriterien erfüllte. Sofern festgestellt wird, dass das Ereignis die Person gefährden kann oder eine weitere Intervention erfordert, um andere oben genannten Ereignisse zu verhindern.

Schweregrad von UE: Der Schweregrad von UE sollte mittels National Cancer Institut's Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Version 4.03 durch das Prüfpersonal eingestuft werden.

#### Bezug der UE zur Studienbehandlung

##### UE von besonderem Interesse:

- Periphere Neuropathien (SMQ)
- Rückbildung oder Verbesserung von peripheren Neuropathien (auf PT-Ebene)  
Rückbildung: Ereignis, das bereits zu Baseline bestand: Rückgang bis zum Schweregrad zu Baseline oder darunter bei dem letzten erhobenen Schweregrad (d. h. Schweregrad ist im Anschluss daran nicht gestiegen). Bei Auftreten nach der ersten Dosis Studienmedikation: Ereignis ist „Rückbildung/aufgelöst“ oder „Rückbildung/aufgelöst mit Folgeerkrankung“.  
Verbesserung: Für Ereignisse, die sich nicht rückgebildet haben, ist eine Verbesserung definiert als Rückgang um mindestens einen Grad vom schlimmsten aufgezeichneten Schweregrad nach Baseline bei der letzten Erhebung. Datum der Verbesserung ist das Datum des Rückgangs des Schweregrads.

**Erhebungszeitpunkte:** Unerwünschte Ereignisse wurden von Tag 1 (Prämedikation) bis zur EoT-Visite zum Behandlungsende erhoben (30–37 Tage nach letzter Dosis) oder 30 Tage nach letzter Dosis, falls die EoT-Visite früher erfolgte. Ausgenommen sind Informationen, die die Rückbildung und Verbesserung von peripheren Neuropathien betreffen, die in der Nachbeobachtung weiter erhoben wurden, bis zum Progress oder einer antineoplastischen Folgetherapie. SUE, die danach auftraten und nach Meinung des Prüfpersonals behandlungsbezogen (TEAE) sind, sollten ebenfalls berichtet werden. Protokollbezogene UE wurden ab Einverständniserklärung erhoben.

**Auswertung:** Eine Auswertung für die Sicherheitspopulation war gemäß SAP (Version 5) wie folgt geplant:

- Bestehende UE
- Jegliche UE (TEAE)
- SUE
- UE bzw. SUE mit Bezug zur Studienbehandlung (BV oder Vincristin)
- UE bzw. SUE mit Bezug zu CHP-Therapie
- UE, die zu einer Dosisreduktion führen

- UE, die zu einer Verzögerung des Erhalts der Studienmedikation führen
- UE, die zu einem Aussetzen der Studienmedikation führen
- UE, die zu einem vorzeitigen Abbruch des Behandlungszyklus führen
- UE, die zu einem vorzeitigen Abbruch der Behandlung führen
- TEAE nach SOC und PT sowie maximalem Schweregrad
- TEAE Grad 3–5
- UE des MedDRA SMQ „Periphere Neuropathie“ (ggf. weitere nicht näher definierte Analysen zur peripheren Neuropathie)

Für das Modul 4 erfolgte die Auswertung post hoc auf Basis der zulassungskonformen Sicherheitspopulation für den Datenschnitt vom 15. August 2018 im Dossier. Für folgende UE wurden Relative Risiken und p-Werte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test dargestellt:

- Personen mit  $\geq 1$  unerwünschtem Ereignis (UE)
- Personen mit  $\geq 1$  schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE)
- Personen mit  $\geq 1$  unerwünschtem Ereignis NCI CTCAE  $\geq$  Grad 3
- Personen mit unerwünschten Ereignissen Grad 5 (tödlicher Ausgang)
- Personen mit einem unerwünschten Ereignis (UE), das zum dauerhaften Abbruch der Behandlung mit allen Komponenten der Studienbehandlung führte
- Gesamtraten der UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (Tod, Progression)
- UE/SUE/schwere UE ( $\geq$  Grad 3)/Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC und PT
- Folgende UE von besonderem Interesse wurden in Modul 4 dargestellt:
  - Neutropenien (PT)
  - Neutropenien  $\geq$  Grad 3
  - Neutropenien  $\geq$  Grad 3 assoziiert mit Infektionen
  - Febrile Neutropenien (PT)
  - Periphere Neuropathien (SMQ) – inkl. Rückbildung bzw. Verbesserung
  - Personen mit  $\geq 1$  infusionsassoziierten Reaktion

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar.

Zusätzlich zu den Gesamtraten aller TEAE präsentiert der pU Gesamtraten unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse, wobei mit Tod und Progression assoziierte UE ausgeschlossen wurden. Diese Auswertung war nicht präspezifiziert und es ist unklar, wie und durch welche Instanz die Zuordnung erfolgte. Die um erkrankungsbezogene Ereignisse bereinigten Gesamtraten werden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. UE Grad 5, die zum Tode führen, werden nicht als eigene Kategorie dargestellt, da sie bereits bei den schweren und schwerwiegenden UE sowie dem Endpunkt Mortalität umfasst sind. Im SAP sind als UE von besonderem Interesse lediglich die des SMQ Periphere Neuropathien präspezifiziert. Darüber hinaus werden einige UE im CRS gesondert dargestellt. Diese weichen wiederum von den im Modul 4 dargestellten UE von besonderem Interesse ab. Neutropenien jeglichen Grades und  $\geq$  Grad 3 sind bereits in den entsprechenden Tabellen bei SOC und PT enthalten, genau wie febrile Neutropenien. Die Relevanz von Neutropenien  $\geq$  Grad 3 assoziiert mit Infektionen sowie infusionsassoziierten Reaktion wurde nicht plausibel begründet.



Aus den Darstellungen des pU geht nicht eindeutig hervor, auf welchen Zeitraum sich die Rückbildung bzw. Verbesserung von peripheren Neuropathien bezieht. Der Einbezug von Erhebungen während der Nachbeobachtungsperiode scheint jedoch gegeben.

#### Patientenrelevanz:

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

#### Validität:

Die Ergebnisse zu UE werden in der Nutzenbewertung herangezogen. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die berichteten UE zum Teil auch krankheitsbedingte UE abbilden. Um dies zu adressieren, stellt der pU post hoc zusätzlich Gesamtraten ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, die einer Progression oder einem Todesfall zugeschrieben wurden, dar. Weitere Details zu dem Vorgehen konnten nicht identifiziert werden. Deshalb ist unklar, ob mit dieser nicht eindeutigen Operationalisierung ein relevanter Teil der möglicherweise krankheitsbedingten UE erfasst werden konnte oder gegebenenfalls auch möglicherweise nicht krankheitsassoziierte UE unberücksichtigt blieben. Fraglich ist, ob die Sicherheitsnachbeobachtung von 30 Tagen nach Verabreichung der letzten Dosis Studienmedikation ausreicht, um alle UE zu erfassen. Ausgenommen davon sind Informationen, die die Rückbildung und Verbesserung von peripheren Neuropathien betreffen, die in der Nachbeobachtung weiter erhoben wurden.

Zur weiteren Analyse der SMQ Periphere Neuropathien waren Ereigniszeitanalysen bezüglich deren Rückbildung bzw. Verbesserung geplant. Diese erfolgen jedoch nicht auf Patientenebene, sondern auf Ebene der PT, die unter die SMQ Periphere Neuropathien fallen. Sofern sich bei einer Testperson mehrere UE von PT des SMQ Periphere Neuropathien im Studienverlauf rückbildeten, ging die Testperson mehrfach als Ereignis in die Analyse ein. Da weiterhin UE jeglichen Schweregrads in die Analyse gingen, ist fraglich, ob eine Reduktion um einen Schweregrad relevant für den Patienten, die Patientin ist. Die Ereigniszeitanalysen zur Rückbildung oder Verbesserung peripherer Neuropathien werden deshalb nicht berücksichtigt.

### **2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte**

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.



**Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ECHELON-2**

Studienvisite Endpunkt	Base- line	Tag 1 Zyklus 1	Tag 1 <sup>14)</sup> Zyklus 2-x	Zyklus 4 (Tag 15-21)	Letzter Zyklus (Tag 15-21)	EoT (Tag 30- 37 nach letzter Dosis)	Follow- up- Visiten <sup>4)</sup> (M 9, 12, 15, 18, 21, 24)	Langzeit Follow- up (> M 24) <sup>4)</sup>
Gesamtüberleben	x <sup>5)</sup>	x <sup>5)</sup>	x <sup>5)</sup>	x <sup>5)</sup>	x <sup>5)</sup>	x <sup>5)</sup>	x <sup>5)</sup>	x <sup>5)</sup>
CR <sup>1)</sup> CR inkl. B-Symptome		- x			x x	x <sup>6)</sup> x <sup>6)</sup>		
RFS, EFS <sup>1)</sup> , Nachhaltige CR Lymphom- beurteilung <sup>2)</sup> CT PET <sup>3)</sup> Knochenmarkbiopsie	x x x <sup>8)</sup>	x	x	x x x <sup>9)</sup>	x x x <sup>9)</sup>	x <sup>6)</sup> x <sup>6)</sup> x <sup>6)9)</sup>	x <sup>7)</sup> x <sup>7)</sup>	x <sup>7)</sup> x <sup>7)</sup>
EQ-5D-VAS		x	x			x	x <sup>10)</sup>	x <sup>10)</sup>
FACT/GOG-Ntx		x	x			x	x <sup>11)</sup>	
EORTC QLQ-C30		x	x			x	x <sup>12)</sup>	x <sup>12)</sup>
Unerwünschte Ereignisse		x	x	x	x	x <sup>13)</sup>		

<sup>1)</sup> Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

<sup>2)</sup> Bestehend aus klinischer Untersuchung sowie Erfassung der Krankheitsgeschichte, B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust) sowie Begleitmedikationen.

<sup>3)</sup> Kombiniertes PET/CT möglich, sofern die diagnostische Qualität des CT erhalten bleibt. PET kann zu jedem Zeitpunkt während der Studie durchgeführt werden, sofern klinisch angezeigt.

<sup>4)</sup> Sofern eine Person eine Krankheitsprogression erleidet, geht sie in die Langzeit-Nachbeobachtung (Langzeit-Follow-up) zum Gesamtüberleben über. Alle 6 Monate, Mindeststandard Telefonanruf, bis zum Tod oder Studienende.

<sup>5)</sup> Kontinuierliche Erhebung des Überlebensstatus bis zur letzten Studienvisite.

<sup>6)</sup> Untersuchung des Ansprechens nur, wenn dies nicht zur Visite an Tag 15-21 des letzten zu Baseline geplanten Behandlungszyklus erfolgte.

<sup>7)</sup> Bis zur Krankheitsprogression, Tod oder Analyse des primären Endpunktes. Mit dem Amendment 5 (siehe Tabelle 4) wurde festgelegt, dass nach der Analyse des primären Endpunkts eine weitere Nachbeobachtung von Personen ohne Progress nach den Standards der jeweiligen Studienzentren erfolgen soll. Es ist unklar, wie viele Personen ohne Progress bzw. Rezidiv sich zu diesem Zeitpunkt noch in der Studie befanden.

<sup>8)</sup> Innerhalb von 60 Tagen nach Erhalt der ersten Dosis Studienmedikation.

<sup>9)</sup> Innerhalb von 4 Wochen nach bestätigtem radiologisch festgestellten Ansprechen, sofern das Knochenmark zu Baseline positiv war. Bei negativem Knochenmark weitere Erhebung erforderlich.

<sup>10)</sup> Nach Progression bzw. 24 Monate nach erster Dosis Studienmedikation alle 6 Monate bis zum Tod oder Studienende.

<sup>11)</sup> Nur Personen, bei denen während der Behandlung eine periphere Neuropathie aufgetreten ist. Erhebung bis zu Krankheitsprogression, Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie oder Monat 24 nach Erhalt der ersten Dosis Studienmedikation.

<sup>12)</sup> Bis zum Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder 30 Monate nach Erhalt der ersten Dosis Studienmedikation.

<sup>13)</sup> Sofern die EoT-Visite innerhalb von weniger als 30 Tagen nach dem letzten Zyklus mit der Studienmedikation erfolgt, wird die Testperson zur Erfassung der unerwünschten Ereignisse 30-37 Tage nach der letzten Behandlung telefonisch kontaktiert.

<sup>14)</sup> Visite an Tag 1 zu jedem weiteren Behandlungszyklus.

Abkürzungen: CR: Vollständige Remission; EFS: Ereignisfreies Überleben; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EoT: Behandlungsende; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity; M: Monat; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; RFS: Rezidivfreies Überleben

## 2.4 Statistische Methoden

In der Studie ECHELON-2 wurde die Überlegenheit von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (A+CHP) im Vergleich zu Polychemotherapie CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) getestet.

### Fallzahlplanung

Die Studie wurde für den primären Endpunkt PFS (Beurteilung durch IRF) gepowert. Mit der Protokollversion 5 vom 15. Mai 2018 wurde festgelegt, dass die primäre Analyse des PFS entweder nach Erreichen von 238 Ereignissen in der ITT-Population oder im August 2018 erfolgt, falls bis dahin keine 238 PFS-Ereignisse aufgetreten sind.

Im statistischen Analyseplan Version 4 wurde die Fallzahlplanung von 300 auf 450 Studienteilnehmende erhöht (bei einer verlängerten Rekrutierungsphase von 24 auf 42 Monate und einer Follow-up-Zeit von 18 Monaten).

### Analysepopulationen

*Tabelle 7: Relevante Analysepopulationen*

Population	Definition
ITT-Population	Alle randomisierten Patientinnen und Patienten <ul style="list-style-type: none"> <li>Analyse entsprechend randomisierter Zuteilung unabhängig vom Erhalt der Studienmedikation</li> <li>Verwendung: Wirksamkeitsanalysen</li> </ul>
Sicherheitspopulation	Alle Personen mit $\geq 1$ Dosis der Studienmedikation (A+CHP bzw. CHOP) <ul style="list-style-type: none"> <li>Analyse entsprechend erhaltener Behandlung unabhängig von der Randomisierungszuweisung (Zuweisung zur Interventionsgruppe bei Verabreichung einer Dosis Brentuximab Vedotin)</li> <li>Verwendung: Analysen zu UE</li> </ul>
Zulassungskonforme ITT-Population (lokal)	Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit lokaler sALCL-Diagnose <ul style="list-style-type: none"> <li>Analyse entsprechend randomisierter Zuteilung unabhängig vom Erhalt der Studienmedikation</li> </ul>
Zulassungskonforme ITT-Population (zentral)	Alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit zentraler sALCL-Diagnose <ul style="list-style-type: none"> <li>Analyse entsprechend randomisierter Zuteilung unabhängig vom Erhalt der Studienmedikation</li> </ul>
Zulassungskonforme Sicherheitspopulation	Alle Personen mit $\geq 1$ Dosis der Studienmedikation (A+CHP bzw. CHOP) mit sALCL-Diagnose <sup>1)</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Analyse entsprechend erhaltener Behandlung unabhängig von der Randomisierungszuweisung (bei Verabreichung von Brentuximab Vedotin Zuweisung zur Interventionsgruppe)</li> </ul>

<sup>1)</sup> Aus den Unterlagen des pU geht nicht hervor, ob es sich dabei um eine lokal oder zentral gestellte sALCL-Diagnose handelt.

Abkürzungen: A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; ITT: Intention-to-Treat; sALCL: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Tabelle 8: Stichprobengrößen der Analysepopulationen der Studie ECHELON-2

Analysepopulation	Gesamt N (%)	A+CHP N (%)	CHOP N (%)
Randomisiert	452 (100)	226 (100)	226 (100)
ITT	452 (100)	226 (100)	226 (100)
Sicherheit	449 (99)	223 (99)	226 (100)
Zulassungskonforme ITT-Population (lokal)	316 (70)	162 (72)	154 (68)
Zulassungskonforme ITT-Population (zentral) <sup>1)</sup>	314 (69)	163 (72)	151 (67)
Zulassungskonforme Sicherheitspopulation	314 (69)	160 (71)	154 (68)

<sup>1)</sup> Laut den Studienunterlagen wurde bei 310 von 316 lokal diagnostizierten Studienteilnehmenden die Diagnose auch zentral durch das IRF bestätigt. Von den sechs Studienteilnehmenden wurden vom IRF zwei als PTCL-NOS und eine(r) als „andere Entität“ bestimmt; die Daten der übrigen drei waren fehlend. Unklar ist, warum in dem Analyseset 314 Studienteilnehmende enthalten sind und nicht 310.

Abkürzungen: A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; IRF: Unabhängiges Prüfungskomitee; ITT: Intention-to-Treat; PTCL-NOS: Peripheres T-Zell-Lymphom, not otherwise specified.

### Für das Dossier verwendete statistische Verfahren

Für die Nutzenbewertung ist nur die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit der Lymphomentität sALCL bewertungsrelevant. Der pU hat fast ausschließlich Post-hoc-Analysen für diese zulassungskonforme Studienpopulation der Studie ECHELON-2 vorgelegt, die im ursprünglichen SAP der Studie nicht spezifiziert waren.

Die Analysen der in der Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte werden nachfolgend kurz zusammengefasst:

- Die Ereignisraten der Endpunkte Gesamtüberleben (OS), Rezidivfreies Überleben und Ereignisfreies Überleben wurden mit Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt (95%-Konfidenzintervalle mittels komplementärer Log-log-Transformation); die Schätzung der entsprechenden Hazard Ratios für das Modul 4 erfolgt mittels Cox-Regression. Die statistische Signifikanz wurde im stratifizierten Log-Rank-Test (Stratifizierungsfaktoren ALK-positives sALCL: ja/nein; IPI-Score: 0–1/2–3/4–5) geprüft.
- Für die Analyse des binären Endpunktes CR wurde gemäß SAP der Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test (unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren) verwendet. Die absoluten Differenzen (inklusive 95%-Konfidenzintervall, berechnet nach der Clopper-Pearson-Methode) wurden ebenfalls dargestellt. Eine a priori festgelegte Analyse der CR innerhalb der Studienteilnehmenden mit B-Symptomatik zu Baseline konnte nicht identifiziert werden. Die Analyse erfolgt analog zur CR-Analyse für die gesamte Population. Zusätzlich zu der a priori geplanten und im Studienbericht dargestellten Auswertung der Endpunkte berechnete der pU im Dossier für alle diskreten Variablen Odds Ratios, Risk Ratios und Risikodifferenzen sowie die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle und p-Werte.
- Eine ähnliche Analysestrategie wie beim Endpunkt CR wurde bei dem post hoc definierten Endpunkt Nachhaltige CR gewählt. Es wurde der Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test (unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren) berechnet. Odds Ratio (inklusive 95%-Konfidenzintervall und p-Wert) wurden mit einem stratifizierten logistischen Regressionsmodell berechnet. Die absoluten Differenzen (unstratifiziert, inklusive 95%-Konfidenzintervall) wurden ebenfalls dargestellt.

- Für die EQ-5D-VAS, EORTC QLQ-C30 und FACT/GOG-Ntx war im SAP a priori lediglich eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse geplant, optional wurde die Möglichkeit zusätzlicher statistischer Modellierungen beschrieben. Für das Modul 4 erfolgte eine MMRM-Analyse vom Erhalt der ersten Dosis Studienmedikation bis zum Behandlungsende (EoT) und bis zum Beobachtungsende. Die Ergebnisse werden über den gesamten Messzeitraum als adjustierte Mittelwertdifferenz (least squares mean difference) mit 95%-Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt.
- Gemäß SAP sollten alle TEAE deskriptiv dargestellt werden. Zusätzlich wurden die Ergebnisse der UE im Modul 4 als Odds Ratio, Risikodifferenz und Relatives Risiko mit 95%-Konfidenzintervallen (95%-KI) präsentiert. P-Werte wurden mittels Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test berechnet.

### **Sensitivitätsanalysen**

Gemäß statistischem Analyseplan waren Sensitivitätsanalysen nur für den primären Endpunkt PFS (bewertet durch IRF) geplant.

### **Subgruppenanalysen für das Dossier**

Es wurden keine Subgruppenanalysen spezifisch für die zulassungskonforme Subpopulation präsentiert. Eine Ausnahme stellte der sekundäre Endpunkt PFS in der sALCL-Population dar, für den Subgruppenanalysen vorliegen. In der zulassungskonformen Subpopulation waren jedoch folgende Subgruppenanalysen auf Studienebene im SAP für alle Wirksamkeitsanalysen präspezifiziert:

- ALK+ sALCL
- ALK- sALCL
- IPI-Score 2–3 ALK+ sALCL
- IPI-Score 4–5 ALK+ sALCL
- IPI-Score 0–1 ALK- sALCL
- IPI-Score 2–3 ALK- sALCL
- IPI-Score 4–5 ALK- sALCL

Informationen zu Interaktionstests sowie Ergebnisse für die weiteren präspezifizierten Subgruppen in der zulassungsrelevanten Subpopulation sALCL wurden nicht präsentiert.

### **Umgang mit fehlenden Werten**

Fehlende Daten werden nicht imputiert. Studienteilnehmende mit fehlenden Werten mit Ausnahme von Time-to-event-Analysen (wie Gesamtüberleben oder PFS, siehe auch Zensierungsregeln bei den jeweiligen Endpunkten) werden von der jeweiligen Endpunktanalyse ausgeschlossen.

Zudem wurde bei fehlenden Zeitpunkten des Beginns einer antineoplastischen Folgetherapie (nur Monat und Tag, nicht Jahr) der Zeitpunkt des Beginns der Therapie imputiert.

Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben (OS) wurden im Falle von fehlenden Werten bezüglich Tag oder Monat jeweils die maximalen Daten imputiert (z. B. Tag und Monat fehlen: 1.1. des bekannten Jahres oder Datum des letzten Kontaktes + 1).

Bei den PRO wird für die Auswertung und den Umgang mit fehlenden Werten auf die jeweiligen Manuals des EQ-5D, EORTC QLQ-C30 und FACT/GOG-Ntx verwiesen.

## 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 9: Verzerrungspotential der Studie ECHELON-2

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenteilung	Verblindung Patient/in	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
ECHELON-2 (sALCL-Subpopulation)	Ja <sup>1)</sup>	Ja <sup>2)</sup>	Ja <sup>3)</sup>	Ja <sup>3)</sup>	Unklar <sup>4)</sup>	Ja <sup>5)</sup>	Niedrig

<sup>1)</sup> Die Randomisierung erfolgte zentralisiert über ein Interactive Web Response System (IWRS), das jeder Testperson eine individuelle Randomisierungsnummer zuwies, jedoch keine Gruppenteilung vornahm.

<sup>2)</sup> Die Randomisierungsnummern zusammen mit der korrespondierenden Gruppenteilung wurden den Probanden gemäß der Randomisierungsliste durch fortlaufende aufsteigende Blocknummern und durch fortlaufende aufsteigende Randomisierungsnummern innerhalb der entsprechenden Schichten (Strata) zugewiesen.

<sup>3)</sup> Eine Entblindung der individuellen Behandlung war nur vorgesehen, wenn eine Krankheitsprogression eintrat und der Patient oder die Patientin dies verlangte, zum Studienabschluss (Durchführung primäre Analyse) und in Notfallsituationen, in denen die Weiterbehandlung von dem Wissen um die Gruppenteilung der Testperson abhängig ist. Im letzten Fall sollte nur die Studienleitung und nicht das weitere Studienpersonal entblindet werden. Angaben zu den während der Studie erfolgten Entblindungen liegen nicht vor.

<sup>4)</sup> Die Diagnosestellung für die zulassungskonforme sALCL-Subpopulation, die für die Analyse der Endpunkte herangezogen wurde, erfolgte lokal durch das jeweilige Studienzentrum. Präspezifiziert sollte PFS als sekundärer Endpunkt in der zentral diagnostizierten sALCL-Population analysiert werden. Die Abweichungen sind jedoch gering (siehe Tabelle 7).

<sup>5)</sup> Bei der betrachteten zulassungskonformen Population der Studie handelt es sich um eine Subgruppe der Studie ECHELON. Lediglich sALCL-ALK-positiv war ein Stratifizierungsmerkmal bei der Randomisierung. Eine Ungleichverteilung von nicht gemessenen bzw. unbekanntem Confoundern zwischen den Behandlungsgruppen bei Betrachtung der Subgruppe sALCL kann nicht ausgeschlossen werden. Die Baseline-Charakteristika in der sALCL-Subpopulation waren im Wesentlichen ausgeglichen zwischen den Studienarmen. Der Patientenfluss konnte aufgrund fehlender Angaben für die zulassungskonforme Subpopulation nicht nachvollzogen werden.

Abkürzungen: ALK: Anaplastische Lymphomkinase; PFS: Progressionsfreies Überleben; sALCL: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ECHELON-2

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	Ja	Ja	Nein	Unklar <sup>1)2)</sup>	Unklar
Gesamtüberleben (Datenschnitt 25.09.2019)	Nein <sup>3)</sup>	Ja	Nein	Unklar <sup>1)2)</sup>	Unklar

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
<b>Morbidität</b>					
Vollständige Remission; Personen mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn	Ja	Nein <sup>4)</sup>	Ja <sup>5)</sup>	Ja <sup>6)</sup>	Hoch
Vollständige Remission <sup>7)</sup>	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Rezidivfreies Überleben	Ja	Nein <sup>8)</sup>	Ja <sup>5)</sup>	Ja <sup>1)2)9)10)</sup>	Hoch
Rezidivfreies Überleben (Datenschnitt 25.09.2019)	Nein <sup>11)</sup>	Nein <sup>8)</sup>	Ja <sup>5)</sup>	Ja <sup>1)2)9)10)12)</sup>	Hoch
EFS <sup>7)</sup>	Ja	Ja	Ja <sup>5)</sup>	Ja <sup>1)2)</sup>	Hoch
EFS (Datenschnitt 25.09.2019) <sup>7)</sup>	Nein <sup>11)</sup>	Ja	Ja <sup>5)</sup>	Ja <sup>1)2)12)</sup>	Hoch
Nachhaltige CR	Ja	Ja	Ja <sup>5)</sup>	Unklar <sup>2)13)</sup>	Hoch
Nachhaltige CR (Datenschnitt 25.09.2019)	Nein <sup>11)</sup>	Ja	Ja <sup>5)</sup>	Ja <sup>2)12)13)</sup>	Hoch
EQ-5D-VAS zu EoT	Ja	Ja	Nein	Ja <sup>14)</sup>	Hoch
EORTC QLQ-C30 zu EoT	Ja	Ja	Nein	Ja <sup>14)15)</sup>	Hoch
FACT/GOG-Ntx zu EoT	Ja	Ja	Nein	Ja <sup>14)</sup>	Hoch
<b>Lebensqualität</b>					
EORTC QLQ-C30 zu EoT	Ja	Ja	Nein	Ja <sup>14)15)</sup>	Hoch
<b>Sicherheit</b>					
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Ja <sup>16)</sup>	Nein	Nein	Niedrig

<sup>1)</sup> Keine Angabe zu Zensierungsgründen sowie Anzahl und Gründen der Studienabbrüche in der zulassungskonformen Subpopulation.

<sup>2)</sup> Aufgrund des Einsatzes von Folgetherapien kann der Interventionseffekt auf den Endpunkt nicht zuverlässig geschätzt werden. Daten zu Folgetherapien liegen in der zulassungskonformen ITT-Subpopulation nicht vor. In der zulassungskonformen Sicherheitspopulation erhielten in der Interventionsgruppe 23 % eine antineoplastische Folgetherapie und 30 % eine konsolidierende Folgetherapie, während dies auf 36 % bzw. 15 % der Kontrollgruppe zutraf. Dabei kam Brentuximab Vedotin bei 11 % der Interventions- und 23 % der Kontrollgruppe als Folgetherapie zum Einsatz.

<sup>3)</sup> Für die OS-Erhebung ergibt sich aus der vorgesehenen Entblindung nach Abschluss der primären Analyse kein erhöhtes Verzerrungspotential, da es sich beim Gesamtüberleben um einen objektiv erhobenen Endpunkt handelt.

<sup>4)</sup> Aufbruch der Randomisierung durch Betrachtung der Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn eine B-Symptomatik aufgewiesen haben. Dies traf lediglich auf 27 % der Interventionsgruppe bzw. 35 % der Kontrollgruppe der zulassungskonformen Subpopulation zu.

<sup>5)</sup> Post hoc definierter Endpunkt.

<sup>6)</sup> Die Diagnostik der B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn und im Studienverlauf erfolgte durch das Prüfpersonal. Eindeutige Informationen darüber, ob bereits einzelne B-Symptome ausreichen, damit die Testperson als B-symptomatisch eingestuft wird, und zur Erfassung der B-Symptomatik (arztengeschatzt oder patientenberichtet), liegen nicht vor.

<sup>7)</sup> Ergänzend dargestellt.

<sup>8)</sup> Aufbruch der Randomisierung durch Betrachtung der Patientinnen und Patienten, die eine CR erreicht haben.

<sup>9)</sup> Bewertung der CR zum Ende der Studienmedikation, jedoch vor dem potentiellen Erhalt einer konsolidierenden SZT.

<sup>10)</sup> Messung des Rezidivfreien Überlebens ab EoT. Bei Personen mit einer erreichten CR zu einem frühen Zeitpunkt (z. B. Restaging zu Zyklus 4) ging die Zeit bis zum Ende der Behandlung, in der diese Personen bereits in CR waren, nicht mit in die Analyse ein.

<sup>11)</sup> Nach Abschluss der primären Analyse war eine Entblindung vorgesehen.



- <sup>12)</sup> Zum Datenschnitt vom 25.09.2019 erfolgte die Tumor-Beurteilung ausschließlich durch lokales Prüfpersonal, da eine zentrale Bewertung nur bis zum Datenschnitt der primären Analyse vom 15.08.2018 vorgesehen war. Laut Studienprotokoll Version 5 vom 15.05.2018 sollte nach Abschluss der primären Analyse keine weitere Lymphom-Beurteilung (CT und Lymphom-Bewertung) in der Nachbeobachtung erfolgen. Auch nicht bei Personen, die bis zu diesem Zeitpunkt keine Progression erlitten haben. In einem weiteren Amendment 5 zum Studienprotokoll vom 12.12.2018 wurde festgelegt, dass nach dem Zeitpunkt der primären Analyse Studienteilnehmende, die bisher keine Progression erlitten haben, weiterhin nach den Maßgaben der lokalen Studienzentren mit bildgebenden Methoden untersucht werden sollten. Im Falle eines Progresses sollte dies protokolliert werden. Wegen des zeitlichen Verzugs, mit dem das Amendment nach dem ersten Datenschnitt implementiert wurde, sowie der Erhebung nach den jeweiligen lokalen Anforderungen, ist fraglich, ob und wie umfangreich und vollständig die Erfassung des Lymphom-Status bei den weiteren Nachbeobachtungs-Visiten durchgeführt wurde.
- <sup>13)</sup> Keine Rekonstruktion des Patientenflusses möglich. Der Umgang mit verstorbenen Personen und Studienabbrechern, die bislang kein Rezidiv erlitten haben, ist unklar. Mangels Angaben zur Beobachtungsdauer ist unklar, ob diese zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar ist.
- <sup>14)</sup> Geringe Rücklaufquote in Bezug auf alle Personen, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren, zu den Erhebungen an Behandlungszyklus 7 und 8, da nur ca. 21 % aller Testpersonen im jeweiligen Behandlungsarm 7 oder 8 Behandlungszyklen erhielten. Da die Anteile weitgehend vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen sind und es sich dabei nicht um fehlende Daten im eigentlichen Sinne handelt, wird nicht von einem gesteigerten Verzerrungspotential ausgegangen. Dennoch zeigt sich ein Absinken der Rückläufe auch zu weiteren Zeitpunkten vor EoT auf ungefähr 80 % in der Kontrollgruppe bei Unterschieden zwischen den Rücklaufquoten von mehr als 10 Prozentpunkten zwischen den Behandlungsarmen. Angaben zum Umgang mit fehlenden Rückläufen in der MMRM-Analyse bzw. deren Ersetzung konnten nicht identifiziert werden.
- <sup>15)</sup> Erst im Amendment 3 vom 05.03.2015 wurde ein Passus gestrichen, der eine Erhebung des EORTC QLQ-C30 zu EoT nur vorsah, falls die Testperson bis zu diesem Zeitpunkt keine Progression erlitt. Wie viele Personen zu diesem Zeitpunkt bereits in die Studie eingeschlossen waren bzw. aufgrund einer Progression den Fragebogen zu EoT nicht ausfüllten, ist nicht bekannt. Zudem war während der Nachbeobachtung eine weitere Erhebung des Fragebogens im Fall einer Progression nicht weiter vorgesehen. Eine informative Zensurierung kann hier nicht ausgeschlossen werden.
- <sup>16)</sup> Auswertung in der zulassungskonformen Sicherheitspopulation.

Abkürzungen: CR: Vollständige Remission; EFS: Ereignisfreies Überleben; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EoT: Behandlungsende; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity; ITT: Intention-to-treat; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; OS: Gesamtüberleben; SZT: Stammzelltransplantation



### 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

Aufgrund des Zulassungsstatus werden für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die Ergebnisse in der zulassungskonformen Subpopulation, bei Personen mit diagnostizierter sALCL, berücksichtigt.

#### 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Insgesamt 601 Personen wurden auf einen möglichen Studieneinschluss hin geprüft, wovon 452 randomisiert wurden und 449 die Studienmedikation letztendlich erhielten. Hauptgrund für eine nicht erfolgte Randomisierung war, dass die Person die Einschlusskriterien nicht erfüllte.

In Tabelle 11 sind die allgemeinen Angaben der Studie ECHELON-2 bezogen auf die gesamte Studienpopulation sowie die zulassungskonforme sALCL-Subgruppe abgebildet. 72 % der A+CHP-Gruppe und 68 % der CHOP-Gruppe wiesen ein sALCL gemäß lokaler Beurteilung auf. Etwas mehr ALK-positive Personen waren in der Interventionsgruppe eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte unter anderem stratifiziert für sALCL-ALK-positive Patientinnen und Patienten. Informationen zum Patientenfluss liegen für die bewertungsrelevante Subgruppe nicht vor. Auch Angaben zu Studienabbrüchen und Behandlungsabbrüchen sowie den jeweiligen Gründen konnten für die Subpopulation nicht identifiziert werden. Auf Gesamt-Studienebene sind jedoch mehr Behandlungsabbrüche aufgrund einer Krankheitsprogression in der Kontrollgruppe (3 % vs. 12 %) zu verzeichnen. Auch wie viele Testpersonen der zulassungskonformen Subpopulation am Follow-up und an der Nachbeobachtung für das Gesamtüberleben teilgenommen haben bzw. sich an den jeweiligen Datenschnitten noch in der Studie befanden, ist nicht bekannt.

Tabelle 11: Allgemeine Angaben der Studie ECHELON-2 und der zulassungskonformen Subgruppe

Studie ECHELON-2	Gesamtpopulation		Subgruppe sALCL <sup>1)</sup>	
	A+CHP n (%)	CHOP n (%)	A+CHP n (%)	CHOP n (%)
Randomisiert	226 (100)	226 (100)	162 (100)	154 (100)
Sicherheitspopulation	223 (99)	226 (100)	160 (99)	154 (100)
Diagnose der Tumor-Entität gemäß lokaler Beurteilung, n (%)				
sALCL	162 (72)	154 (68)	162 (100)	154 (100)
ALK-positiv	49 (22)	49 (22)	49 (30)	49 (32)
ALK-negativ	113 (50)	105 (46)	113 (70)	105 (68)
PTCL-NOS	29 (13)	43 (19)	0	0
AITL	30 (13)	24 (11)	0	0
ATLL	4 (2)	3 (1)	0	0
EATL	1 (0)	2 (1)	0	0
Beendigung der Einnahme der Studienmedikation				
Behandlung abgeschlossen	192 (85)	178 (79)		
Aufgrund von UE	15 (7)	15 (7)		
Krankheitsprogression	7 (3)	26 (12)	k. A.	k. A.
Entscheidung des Arztes / der Ärztin	5 (2)	2 (1)		
Wunsch der Testperson	4 (2)	3 (1)		
Andere <sup>5)</sup>	0	2 (1)		

Studie ECHELON-2	Gesamtpopulation		Subgruppe sALCL <sup>1)</sup>	
	A+CHP n (%)	CHOP n (%)	A+CHP n (%)	CHOP n (%)
Abbruch der Studie				
Rückzug der Einverständniserklärung	16 (7)	10 (4)	k. A.	k. A.
Lost to Follow-up	0	4 (2)		
Tod	51 (23)	73 (32)		
Andere <sup>2)</sup>	2 (1)	0		
Teilnahme an Follow-up-Visiten <sup>3)</sup>	194 (86)	184 (81)	k. A.	k. A.
Verbliebene Personen in der Studie <sup>4)</sup>	157 (69)	139 (62)	k. A.	k. A.
Mediane OS-Beobachtungsdauer (Monate) <sup>4)</sup> [95%-KI]	41,9 [38,5; 44,0]	42,2 [39,6; 44,4]	38,5 [35,5; 41,9]	41,0 [36,2; 44,0]

<sup>1)</sup> ITT-Population der zulassungskonformen Subpopulation gemäß lokaler sALCL-Diagnose.

<sup>2)</sup> Einschlusskriterien trafen nicht zu, keine Studienmedikation erhalten, von Studie ausgeschlossen. Korrektur der Diagnose.

<sup>3)</sup> Visiten ab EoT-Visite, Personen mit mindestens einer Follow-up-Visite.

<sup>4)</sup> Datenschnitt vom 15.08.2018.

<sup>5)</sup> Gründe: „EoT wurde nicht durchgeführt, da die Person bis zum Tod hospitalisiert war“ und „Tod“.

Abkürzungen: A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; EoT: Behandlungsende; k. A.: keine Angabe/n; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; sALCL: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Die Studienteilnehmenden waren im Mittel ca. 52 Jahre alt, befanden sich mehrheitlich im Krankheitsstadium III und IV und kamen fast zur Hälfte aus europäischen Ländern. Angaben zu Co-Morbiditäten liegen für die Subpopulation sALCL nicht vor.

Die Patientencharakteristika zu Baseline in der sALCL-Subpopulation waren im Wesentlichen ausgeglichen zwischen den Studienarmen. Größere Unterschiede zeigten sich im Krankheitsstadium zur Diagnosestellung, wobei sich in der Interventionsgruppe mit 61 % deutlich mehr Personen im Stadium IV, aber dafür deutlich weniger Personen im Stadium III (18 %) verglichen mit der Kontrollgruppe befanden (48 % bzw. 30 %). Zudem waren in der CHOP-Gruppe deutlich mehr Männer inkludiert (71 %) verglichen mit der A+CHP-Gruppe (59 %). Kleinere Abweichungen zeigten sich auch beim IPI-Score und der Ethnie.

*Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie ECHELON-2; zulassungskonforme Subpopulation sALCL*

Studie ECHELON-2	A+CHP N = 162 <sup>1)</sup>	CHOP N = 154 <sup>1)</sup>
<i>Alter (Jahre)</i>		
Mittelwert (SD)	52,5 (15,29)	51,5 (15,91)
Median (min; max)	55,0 (18; 85)	54,0 (18; 83)
<i>Altersgruppe, n (%)</i>		
< 65 Jahre	124 (77)	118 (77)
≥ 65 Jahre	38 (23)	36 (23)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
Männlich	95 (59)	110 (71)
Weiblich	67 (41)	44 (29)

<b>Studie ECHELON-2</b>	<b>A+CHP N = 162<sup>1)</sup></b>	<b>CHOP N = 154<sup>1)</sup></b>
<i>Ethnie, n (%)</i>		
Weiß	101 (62)	96 (62)
Asiatisch	28 (17)	36 (23)
Farbig	8 (5)	6 (4)
Andere	2 (1)	2 (1)
Unbekannt	23 (14)	14 (9)
<i>Region, n (%)</i>		
Europa	76 (47)	71 (46)
Deutschland	14 (9)	11 (7)
Nordamerika	48 (30)	42 (27)
Andere	38 (23)	41 (27)
<i>Gewicht (kg), n</i>	160	154
Mittelwert (SD)	75,4 (21,83)	75,5 (19,42)
Median (min; max)	73 (34; 196)	72,6 (40; 138)
<i>EKG, n (%)</i>		
Normal	111 (69)	98 (64)
Abnormal	46 (28)	50 (32)
klinisch signifikant	1 (< 1)	1 (< 1)
<i>Begleitende Therapie zu Studienbeginn, n (%)</i>	k. A.	k. A.
<i>Diagnose gemäß lokaler Beurteilung, n (%)<sup>2)</sup></i>		
sALCL	162 (100)	154 (100)
ALK-positiv	49 (30)	49 (32)
ALK-negativ	113 (70)	105 (68)
<i>ECOG Performance Status, n (%)</i>		
0	58 (36)	53 (34)
1	62 (38)	61 (40)
2	41 (25)	40 (26)
<i>IPI-Score, n (%)<sup>3)</sup></i>		
0	7 (4)	14 (9)
1	34 (21)	18 (12)
2	58 (36)	60 (39)
3	37 (23)	40 (26)
4	22 (14)	16 (10)
5	4 (2)	6 (4)
<i>Krankheitsstadium bei Diagnose, n (%)</i>		
Stadium I	12 (7)	7 (5)
Stadium II	22 (14)	27 (18)
Stadium III	29 (18)	46 (30)
Stadium IV	99 (61)	74 (48)
<i>Zeit ab Diagnose bis erste Dosis (Monate), n</i>	159	152
MW (SD)	1,0 (1,56)	1,1 (0,95)
Median (min; max)	0,8 (0; 19)	0,9 (0; 10)
<i>Personen mit initialer Diagnose eines kutanen ALCL, n (%)</i>	13 (8)	4 (3)
<i>Extranodale Beteiligung, n (%)</i>		
≤ 1 Bereich	94 (58)	95 (62)
> 1 Bereich	68 (42)	59 (38)
<i>Baseline Knochenmark-Biopsie-Lymphombeteiligung, n (%)</i>		
Ja	15 (9)	13 (8)
Nein	147 (91)	141 (92)

Studie ECHELON-2	A+CHP N = 162 <sup>1)</sup>	CHOP N = 154 <sup>1)</sup>
HTLV-1 Status, n (%)		
Positiv	1 (< 1)	0
Negativ	158 (98)	153 (99)
CD30+-Zellen gemäß lokaler Beurteilung in %, <sup>4)</sup>		
MW (SD)	93,0 (13,46)	92,9 (10,27)
Median (min; max)	100 (10; 100)	95 (50; 100)
Co-Morbiditäten	k. A.	k. A.

<sup>1)</sup> Bezogen auf die ITT-Population der zulassungskonformen Subpopulation gemäß lokaler sALCL-Diagnose.

<sup>2)</sup> ALK-positives sALCL (ermittelt durch lokales Studienzentrum): ja vs. nein (alle anderen Subtypen) als Stratifikationsfaktor.

<sup>3)</sup> IPI-Score: 0–1 vs. 2–3 vs. 4–5 als Stratifikationsfaktoren

<sup>4)</sup> Bei 2 Personen liegt kein exakter Wert vor, sondern lediglich „≥ 10 %“.

Abkürzungen: A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EKG: Elektrokardiogramm; HTLV-1: Humanes T-lymphotropes Virus 1; IPI: Internationaler prognostischer Index; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; sALCL: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; SD: Standardabweichung.

## Datenschnitte

Es liegen Auswertungen zu 2 Datenschnitten vor. Der 1. Datenschnitt war präspezifiziert für das PFS beim Erreichen von 238 Ereignissen (Tod, Progress oder antineoplastische Folgetherapie) in der ITT-Population oder im August 2018 und erfolgte letztendlich am 15.08.2018, als insgesamt 219 Ereignisse erreicht waren. Der 2. Datenschnitt war nicht präspezifiziert und erfolgte am 25.09.2019 für das Gesamtüberleben und das PFS auf Anforderung der EMA. Der finale Datenschnitt für die OS-Analyse ist etwa zwei Jahre nach der primären Analyse geplant.

Der pU präsentiert für den 1. Datenschnitt Auswertungen zu allen patientenrelevanten Endpunkten, während für den 2. Datenschnitt nur Auswertungen zum Gesamtüberleben, EFS, PFS, Rezidiven und zu der Nachhaltigen CR vorliegen. Die Daten des 2. Datenschnitts basieren auf einer lokalen, Prüfarzt-bewerteten Tumorbeurteilung, wohingegen im 1. Datenschnitt dafür ein verblindetes Review-Komitee eingesetzt wurde. Da zudem Nebenwirkungen nur für den 1. Datenschnitt berichtet sind und ein Studienbericht nur für diesen Auswertungszeitpunkt vorliegt, werden in der Nutzenbewertung die Ergebnisse für beide Datenschnitte dargestellt.

## Exposition mit der Studienmedikation

Angaben zur Dauer der Exposition mit der Studienmedikation und der Anzahl der erhaltenen Zyklen in der bewertungsrelevanten Subpopulation liegen nicht vor. Bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie ECHELON-2 erhielten die Studienteilnehmenden unter A+CHP 6,0 und unter CHOP 5,8 Behandlungszyklen, weshalb auch die Expositionsdauer mit 17,8 Wochen im CHOP-Arm leicht unter der des A+CHP-Arms (18,7 Wochen) lag. Die Anzahl der Behandlungszyklen unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen darin, dass weniger Personen der Kontrollgruppe die vorgesehene Anzahl von mindestens 6 Zyklen erhalten hat.

*Tabelle 13: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie ECHELON-2; zulassungskonforme Sicherheitspopulation sALCL*

Studie ECHELON-2	A+CHP N = 160 <sup>1)</sup>	CHOP N = 154 <sup>1)</sup>
Dauer der Exposition (Wochen)		
MW (SD)	k. A.	k. A.
Median (min; max)	k. A.	k. A.

Studie ECHELON-2	A+CHP N = 160 <sup>1)</sup>	CHOP N = 154 <sup>1)</sup>
Anzahl an Zyklen MW (SD) Median (min; max)	k. A. k. A.	k. A. k. A.
Zu Baseline geplante Anzahl an Behandlungszyklen, n (%)		
6	134 (83)	120 (78)
8	28 (17)	34 (22)
Anzahl an Zyklen		
< 6	13 (8)	34 (22)
6	112 (70)	87 (56)
7	2 (1)	0 (0)
8	33 (21)	33 (21)
Dosisanpassungen		
Unterbrechung, n (%)	k. A.	k. A.
Erhöhung, n (%)		
Reduktion, n (%)		

<sup>1)</sup> Bezogen auf die zulassungskonforme Sicherheitspopulation

Abkürzungen: A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; k. A.: keine Angabe; SD: Standardabweichung.

### Begleitmedikation

Begleitmedikationen sollten in der Studie ECHELON-2 von Tag 1 (Prämedikation) bis zum Ende der Sicherheitsnachbeobachtung erhoben und gemäß SAP mittels WHO Drug Dictionary Version Juni 2012 oder später kodiert werden. Informationen zu den eingesetzten Begleitmedikationen liegen für die bewertungsrelevante Subpopulation nicht vor.

Eine G-CSF-Primärprophylaxe, definiert als der Erhalt von Pegfilgrastim oder Filgrastim an Tag 1 bis 8 des ersten Behandlungszyklus, erhielten 34 % der A+CHP-Gruppe und 27 % des CHOP-Arms der gesamten Studienpopulation.

### Folgetherapien

Antineoplastische Folgetherapien wurden während der Nachbeobachtung bis zum Studienende oder Tod erhoben und sind in Tabelle 14 für den 1. Datenschnitt dargestellt. Informationen für den 2. Datenschnitt liegen nicht vor. Mit 36 % erhielten anteilig mehr Personen des Kontrollarms mindestens eine antineoplastische Folgetherapie verglichen mit der Interventionsgruppe (23 %). Darunter fällt insbesondere Brentuximab Vedotin. Konsolidierende Folgetherapien wurden dagegen deutlich häufiger von Patientinnen und Patienten des Interventionsarms verabreicht. Angaben, welcher Anteil an Personen mit zu Baseline geplanter konsolidierender SZT diese zum Ende der randomisierten Studienbehandlung auch tatsächlich erhielt, liegen für die zulassungskonforme Subpopulation nicht vor.

*Tabelle 14: Folgetherapien, Studie ECHELON-2, zulassungskonforme Sicherheitspopulation;  
Datenschnitt 15.08.2018*

Studie ECHELON-2	A+CHP N = 160 <sup>1)</sup>	CHOP N = 154 <sup>1)</sup>
Zu Baseline geplante SZT nach Behandlungsende, n (%)		
Ja	57 (35)	49 (32)
Nein	105 (65)	104 (68)
Keine Angabe	0	1 (< 1)

<b>Studie ECHELON-2</b>	<b>A+CHP N = 160<sup>1)</sup></b>	<b>CHOP N = 154<sup>1)</sup></b>
Konsolidierende Folgetherapien, n (%)	48 (30)	23 (15)
Konsolidierende Radiotherapie <sup>2)</sup>	14 (9)	4 (3)
Stammzelltransplantationen	37 (23)	20 (13)
autologe Stammzelltransplantation	37 (23)	20 (13)
Geplante konsolidierende Stammzelltransplantation nach Behandlungsabschluss (zu Baseline)	k. A.	k. A.
geplant – tatsächlich erhalten		
nicht geplant – erhalten		
Antineoplastische Folgetherapien, n (%)	37 (23)	55 (36)
Systemische Therapie bei residuärer oder progressiver Erkrankung	32 (20)	55 (36)
Palliative Bestrahlung	8 (5)	5 (3)
Systemische Behandlung einer sekundären malignen Erkrankung	5 (3)	1 (1)
Anzahl an unterschiedlichen antineoplastischen Folgetherapien pro Patient/Patientin <sup>3)</sup>	n = 37	n = 55
MW (SD)	1,2 (0,4)	1,1 (0,3)
Median (min; max)	1,0 (1; 2)	1,0 (1; 2)
Antineoplastische Folgetherapien nach Arzneimitteln, n (%) (mehr als 5 % je Studienarm)		
Brentuximab Vedotin enthaltend	17 (11)	36 (23)

<sup>1)</sup> Zulassungskonforme Sicherheitspopulation

<sup>2)</sup> Personen, die eine konditionierende Ganzkörperbestrahlung in Bezug auf eine SZT erhielten, ausgeschlossen.

<sup>3)</sup> Es wurde insgesamt zwischen 6 unterschiedlichen Arten von Folgetherapien unterschieden: systemische Therapie bei residuärer oder progressiver Erkrankung, palliative Bestrahlung, systemische Behandlung einer sekundären malignen Erkrankung, konsolidierende Radiotherapie, konsolidierende SZT und Chemotherapie für die Mobilisierung von Stammzellen

Abkürzungen: A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; k. A.: keine Angabe; SD: Standardabweichung; SZT: Stammzelltransplantation.

### 3.2 Mortalität

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind für die bewertungsrelevante Subpopulation in Tabelle 15 abgebildet. Insgesamt traten mehr Todesfälle im CHOP-Arm während der Studie auf. Zu beiden Datenschnitten zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben zugunsten von A+CHP. Zensierungsgründe liegen nicht vor. Die primären Ursachen der Todesfälle liegen für die zulassungskonforme Subpopulation ebenfalls nicht vor.

Subgruppenanalysen spezifisch für die zulassungskonforme Subpopulation konnten nicht identifiziert werden. Auf Gesamtstudienebene wurden jedoch die beiden Subgruppen ALK+ sALCL (HR 0,38; 95%-KI [0,12; 1,22]) und ALK- sALCL (HR 0,58; 95%-KI [0,35; 0,98]) untersucht, wobei sich gleichgerichtete Effekte zeigten. Interaktionstests wurden nicht durchgeführt.

Tabelle 15: Gesamtüberleben; zulassungskonforme Subpopulation der Studie ECHELON-2

<b>Studie ECHELON-2 Subgruppe Personen mit sALCL</b>	<b>A+CHP N = 162<sup>1)</sup></b>	<b>CHOP N = 154<sup>1)</sup></b>
<b>Gesamtüberleben (Datenschnitt: 15.08.2018)</b>		
Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben <sup>2)</sup> , Monate Median [95%-KI] <sup>2)</sup>	38,5 [35,5; 41,9]	41,0 [36,2; 44,0]
Verstorben, n (%)	29 (18)	44 (29)
Zensiert, n (%)	133 (82)	110 (71)

Studie ECHELON-2 Subgruppe Personen mit sALCL	A+CHP N = 162 <sup>1)</sup>	CHOP N = 154 <sup>1)</sup>
Gründe	k. A.	k. A.
Überlebenszeit, Monate Median [95%-KI] min; max	n. e. [n. e.; n. e.] 0,0 <sup>3)</sup> ; 60,1 <sup>3)</sup>	n. e. [n. e.; n. e.] 0,1; 60,7 <sup>3)</sup>
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	0,54 [0,34; 0,87]; 0,0096	
<b>Gesamtüberleben (Datenschnitt: 25.09.2019)</b>		
Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben <sup>2)</sup> , Monate Median [95%-KI] <sup>2)</sup>	48,8 [45,5; 53,4]	49,6 [47,8; 54,1]
Verstorben, n (%)	34 (21)	44 (29)
Zensiert, n (%) Gründe	128 (79) k. A.	110 (71) k. A.
Überlebenszeit, Monate Median [95%-KI] min; max	n. e. [n. e.; n. e.] 0,0 <sup>3)</sup> ; 72,3 <sup>3)</sup>	n. e. [n. e.; n. e.] 0,1; 72,0 <sup>3)</sup>
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	0,63 [0,40; 0,99]; 0,0433	

<sup>1)</sup> ITT-Population der zulassungskonformen Subpopulation (zulassungskonforme Population).

<sup>2)</sup> Die mediane Beobachtungsdauer wurde mittels Kaplan-Meier-Methode durch Tausch von Ereignis und Zensierung bestimmt.

<sup>3)</sup> Überlebenszeit einer zensierten Testperson.

<sup>4)</sup> Hazard Ratio (A+CHP vs. CHOP) und 95%-KI basierend auf Cox-Regressionsmodell. P-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test mit den Faktoren ALK+: ja/nein und dem IPI-Wert: 0–1/2–3/4–5 bei Randomisierung

Abkürzungen: A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; IPI: Internationaler prognostischer Index; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: nicht berichtet; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; sALCL: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom.

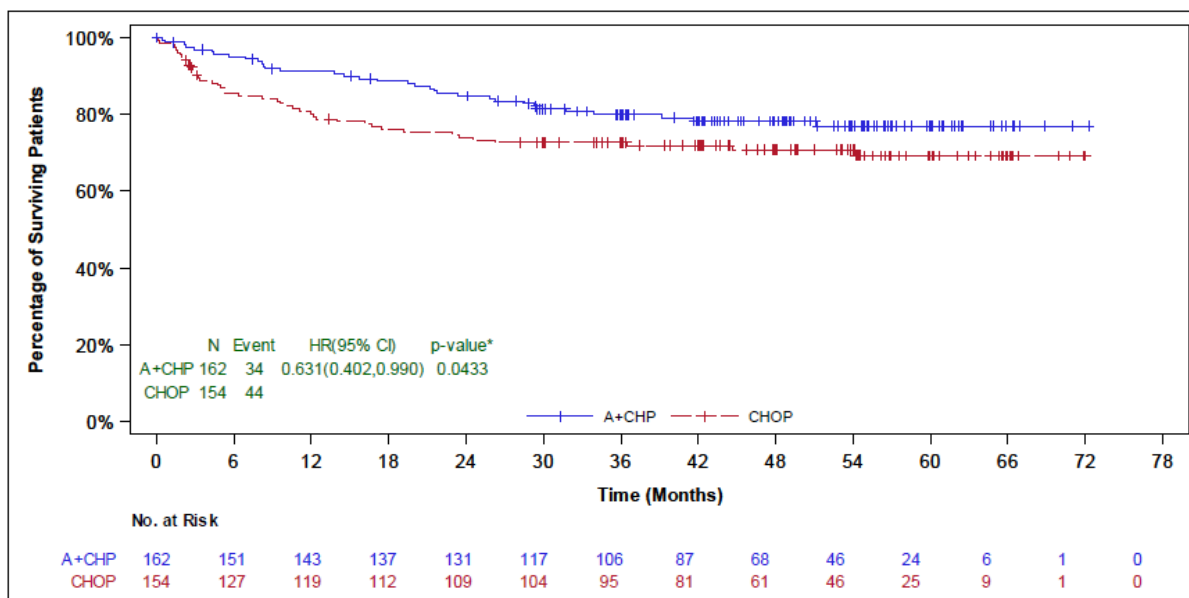


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben, zulassungskonforme Subpopulation der Studie ECHELON-2; Datenschnitt 25.09.2019



### 3.3 Morbidität

#### Vollständige Remission (CR)

Die Ergebnisse zum Endpunkt Vollständige Remission sind für die bewertungsrelevante Subgruppe in Tabelle 16 abgebildet. Personen der Interventionsgruppe erreichten zum Behandlungsende häufiger eine CR im Vergleich zu Personen der Kontrollgruppe. Dieser Effekt war jedoch lediglich in der ergänzend dargestellten gesamten zulassungskonformen Subpopulation statistisch signifikant (RR: 1,36 [95%-KI 1,14; 1,61];  $p = 0,0004$ ). Für Personen mit B-Symptomatik zu Baseline zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Subgruppenanalysen wurden auf Gesamtstudienebene lediglich für die Differenz der Remissionsraten dargestellt und nicht für das RR. Zwischen den Subgruppen ALK+ und ALK- zeigen sich keine relevanten Unterschiede. Interaktionstests wurden nicht durchgeführt.

Tabelle 16: Vollständige Remission gemäß IRF; zulassungskonforme Subpopulation der Studie ECHELON-2, Datenschnitt 15.08.2018

Studie ECHELON-2 CR am Ende der randomisierten Studienmedikation (EoT)	A+CHP N = 162 <sup>1)</sup>	CHOP N = 154 <sup>1)</sup>
<b>Subgruppe Personen mit sALCL<sup>3)</sup></b>		
Patientinnen und Patienten mit CR, n (%)	115 (71)	82 (53)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	1,36 [1,14; 1,61]; 0,0004	
<b>Subgruppe Personen mit sALCL und B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn</b>		
Patientinnen und Patienten mit CR, n (%)	N = 44 <sup>2)</sup> (27)	N = 54 <sup>2)</sup> (35)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	1,29 [0,94; 1,76]; 0,1202	

<sup>1)</sup> Zulassungskonforme ITT-Subpopulation (Personen mit sALCL).

<sup>2)</sup> Personen der zulassungskonformen ITT-Subpopulation, mit B-Symptomatik zu Baseline.

<sup>3)</sup> Ergänzend dargestellter Endpunkt.

<sup>4)</sup> Relatives Risiko und p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH)-Chi-Quadrat-Test stratifiziert nach ALK+: ja/nein und dem IPI-Wert: 0–1/2–3/4–5 bei Randomisierung.

Abkürzungen: A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CR: Vollständige Remission; EoT: Behandlungsende; IRF: Unabhängiges Prüfungsausschuss, IPI: Internationaler prognostischer Index; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; sALCL: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom.

#### Rezidivfreies Überleben

Nachfolgend sind in Tabelle 17 die Ergebnisse zum Endpunkt Rezidivfreies Überleben für die Personen der bewertungsrelevanten Subpopulation aufgeführt, die zum Behandlungsende eine CR erreicht haben. Dabei bezieht sich die primäre Analyse vom 15.08.2018 auf die Bewertung durch das IRF und die Analyse vom 25.09.2019 auf die Beurteilung durch das lokale Prüfpersonal, was leicht abweichende Bezugspopulationen zur Folge hat. In der späteren Analyse traten nur geringfügig mehr Ereignisse in beiden Studienarmen auf und es zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Zensierungsgründe konnten nicht identifiziert werden.

*Tabelle 17: Rezidivfreies Überleben; Personen der zulassungskonformen Subpopulation mit CR zu Behandlungsende der Studie ECHELON-2*

<b>Studie ECHELON-2 Personen mit sALCL und CR durch IRF<sup>1)</sup></b>	<b>A+CHP N = 115</b>	<b>CHOP N = 82</b>
<b>Rezidivfreies Überleben durch IRF (Datenschnitt: 15.08.2018)</b>		
Beobachtungsdauer für Rezidivfreies Überleben <sup>2)</sup> , Monate Median [95%-KI] <sup>2)</sup>	35,5 [30,9; 37,8]	38,0 [33,7; 40,2]
Ereignisse, n (%)	28 (24)	23 (28)
Progression	24 (21)	22 (27)
Verstorben	4 (3)	1 (1)
Zensiert, n (%)	87 (76)	59 (72)
Gründe	k. A.	k. A.
<i>Rezidivfreie Überlebenszeit, Monate</i>		
Median [95%-KI]	n. e. [50,9; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]
min; max	0,1 <sup>3)</sup> ; 54,7 <sup>3)</sup>	0,1; 56,1 <sup>3)</sup>
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	0,91 [0,52; 1,59]; 0,7320	
<b>Studie ECHELON-2 Personen mit sALCL und CR durch Prüfpersonal<sup>1)</sup></b>	<b>A+CHP N = 122</b>	<b>CHOP N = 88</b>
<b>Rezidivfreies Überleben durch Prüfpersonal (Datenschnitt: 25.09.2019)</b>		
Beobachtungsdauer für Rezidivfreies Überleben <sup>2)</sup> , Monate Median [95%-KI] <sup>2)</sup>	43,7 [39,2; 48,9]	47,1 [43,2; 49,9]
Ereignisse, n (%)	30 (25)	25 (28)
Progression	27 (22)	23 (26)
Verstorben	3 (2)	2 (2)
Zensiert, n (%)	92 (75)	63 (72)
Gründe	k. A.	k. A.
<i>Rezidivfreie Überlebenszeit, Monate</i>		
Median [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [59,6; n. e.]
min; max	0,9 <sup>3)</sup> ; 67,3 <sup>3)</sup>	0,1 <sup>3)</sup> ; 67,9 <sup>3)</sup>
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	0,84 [0,49; 1,43]; 0,5201	

<sup>1)</sup> Bezogen auf die ITT-Population der zulassungskonformen Subpopulation.

<sup>2)</sup> Die mediane Beobachtungsdauer wurde mittels Kaplan-Meier-Methode durch Tausch von Ereignis und Zensierung bestimmt.

<sup>3)</sup> Überlebenszeit einer zensierten Testperson.

<sup>4)</sup> Hazard Ratio (A+CHP vs. CHOP) und 95%-KI basierend auf Cox-Regressionsmodell. P-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test mit den Faktoren ALK+: ja/nein und dem IPI-Wert: 0–1/2–3/4–5 bei Randomisierung.

Abkürzungen: A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CR: Vollständige Remission; EoT: Behandlungsende; IPI: Internationaler prognostischer Index; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe; n. e.: nicht erreicht; sALCL: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom.

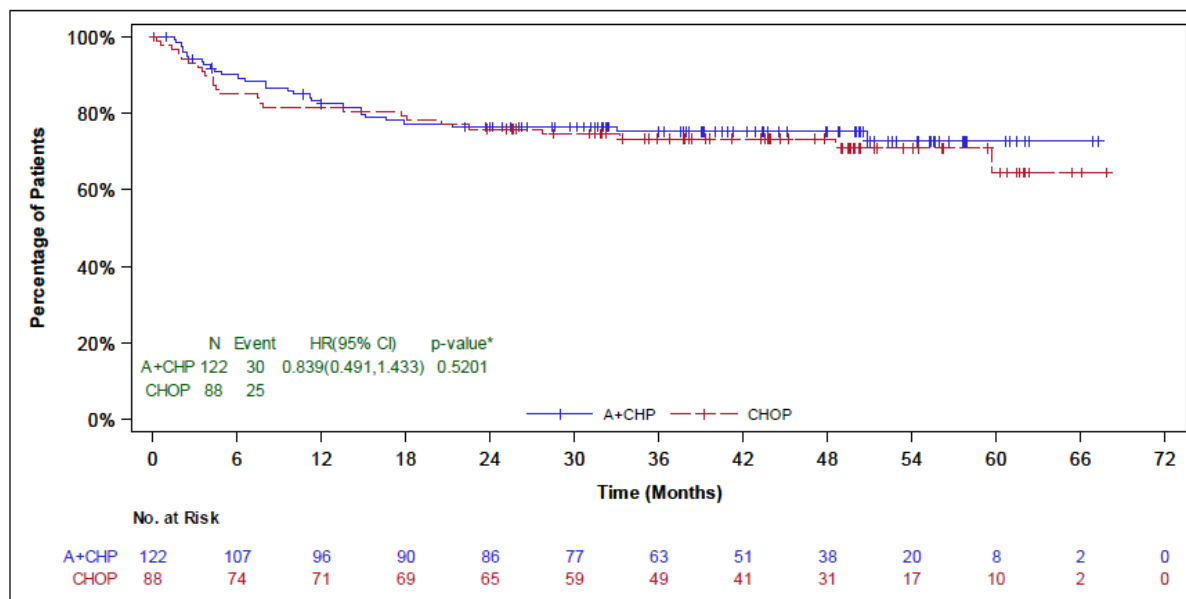


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für Rezidivfreies Überleben, zulassungskonforme Subpopulation mit CR zu Behandlungsende der Studie ECHELON-2; Datenschnitt 25.09.2019

### Nachhaltige CR

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Nachhaltige CR“ sind für die bewertungsrelevante Subgruppe in Tabelle 18 abgebildet. Personen der Interventionsgruppe befanden sich zum Ende der Beobachtung bzw. zum jeweiligen Datenschnitt häufiger in einer CR im Vergleich zu Personen der Kontrollgruppe. Dieser Effekt war zu beiden Datenschnitten statistisch signifikant.

Tabelle 18: Nachhaltige CR; zulassungskonforme Subpopulation der Studie ECHELON-2

Studie ECHELON-2 Personen mit sALCL	A+CHP N = 162 <sup>1)</sup>	CHOP N = 154 <sup>1)</sup>
<b>Nachhaltige CR gemäß IRF (Datenschnitt: 15.08.2018)</b>		
Patientinnen und Patienten mit Nachhaltiger CR, n (%)	87 (54)	59 (38)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	1,435 [1,13; 1,82]; 0,0022	
<b>Nachhaltige CR gemäß Prüfpersonal (Datenschnitt: 25.09.2019)</b>		
Patientinnen und Patienten mit Nachhaltiger CR, n (%)	92 (57)	63 (41)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	1,411 [1,13; 1,77]; 0,0020	

<sup>1)</sup> Zulassungskonforme ITT-Subpopulation (Personen mit sALCL).

<sup>2)</sup> Relatives Risiko und p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH)-Chi-Quadrat-Test stratifiziert nach ALK+: ja/nein und dem IPI-Wert: 0–1/2–3/4–5 bei Randomisierung.

Abkürzungen: A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CR: Vollständige Remission; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee, IPI: Internationaler prognostischer Index; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; sALCL: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom.

## EQ-5D-VAS

Bis zur Nachbeobachtung 12 Monate nach Behandlungsende lagen die Rücklaufquoten, dargestellt in Tabelle 19, für den EQ-5D über 70 % in beiden Behandlungsarmen. In den darauffolgenden Erhebungszeitpunkten sanken die Rücklaufquoten stark ab. Niedrige Rücklaufquoten in Bezug auf alle Personen, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren, sind auch für die Erhebungen zu Beginn des Zyklus 7 und 8 zu verzeichnen. Allerdings erhielten nur ca. 21 % aller Testpersonen im jeweiligen Behandlungsarm 7 oder 8 Behandlungszyklen. Obwohl der EQ-5D auch in der Nachbeobachtung für das Gesamtüberleben alle 6 Monate erhoben werden sollte, liegen keine Auswertungen für den Datenschnitt vom 25. September 2019 vor.

*Tabelle 19: Rücklaufquote für die EQ-5D-VAS bezogen auf alle zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Personen; Studie ECHELON-2; Datenschnitt: 15.08.2018*

Studie ECHELON-2	A+CHP N = 162		CHOP N = 154	
	n/N <sup>1)</sup>	% <sup>2)</sup>	n/N <sup>1)</sup>	% <sup>2)</sup>
Zyklus 1 (Behandlungsbeginn)	155/162	95,7	149/154	96,8
Zyklus 2	154/159	96,9	139/151	92,1
Zyklus 3	152/159	95,6	135/148	91,2
Zyklus 4	149/158	94,3	130/145	89,7
Zyklus 5	144/157	91,7	122/142	85,9
Zyklus 6	143/157	91,1	114/141	80,9
Zyklus 7	35/157	22,3	32/140	22,9
Zyklus 8	31/157	19,7	33/140	23,6
EoT	142/157	90,4	126/140	90,0
Nachbeobachtung Monat 9	108/150	72,0	89/126	70,6
Nachbeobachtung Monat 12	110/148	74,3	84/126	66,7
Nachbeobachtung Monat 15 <sup>3)</sup>	102/147	69,4	85/125	68,0

<sup>1)</sup> Personen mit Rücklauf / Personen, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren. Als Rücklauf wurde definiert, dass die Daten ausreichten, um den US/UK-TTO-Wert aus den Antworten berechnen zu können.

<sup>2)</sup> Rücklaufquote

<sup>3)</sup> Die Rücklaufquoten zu allen weiteren Nachbeobachtungs-Zeitpunkten lag in beiden Studienarmen unter 70 % in Bezug auf die noch lebenden Personen.

Abkürzungen: A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; EoT: Behandlungsende; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens.

Für die Veränderung in der EQ-5D-VAS von Behandlungsbeginn bis zum Behandlungsende (EoT) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Eine Untersuchung der Veränderung von Behandlungsbeginn bis zur Nachbeobachtung an Monat 9, an dem die Rücklaufquote letztmalig 70 % in beiden Behandlungsarmen übersteigt, liegt nicht vor.

*Tabelle 20: Veränderung in der EQ-5D-VAS in der Studie ECHELON-2; zulassungskonforme ITT-Subpopulation, Datenschnitt: 15.08.2018*

<b>Studie ECHELON-2 EQ-5D-VAS<sup>1)</sup></b>	<b>A+CHP N = 162</b>	<b>CHOP N = 154</b>
<i>Behandlungsbeginn</i> n (%) <sup>2)</sup> MW (SD)	152 (94) 61,1 (24,9)	150 (97) 63,0 (24,0)
<i>EoT</i> n (%) <sup>2)</sup> MW (SD)	141 (87) 74,3 (20,1)	126 (82) 76,2 (21,3)
<i>Veränderung zu EoT im Vergleich zum Behandlungsbeginn</i> n (%) <sup>3)</sup> MW (SD) n (%) <sup>4)</sup> LS-MW (SE) <sup>5)6)</sup>	135 (83) 12,2 (27,7) 149 (92) 8,5 (15,2)	125 (81) 11,9 (26,0) 145 (94) 9,0 (15,3)
LS-MWD [95%-KI] <sup>5)6)</sup> p-Wert		-0,46 [-3,95; 3,03] 0,7942

<sup>1)</sup> Skala: 0–100. Höhere Werte der Skalen bedeuten einen besseren Gesundheitszustand.

<sup>2)</sup> Anzahl der Personen mit Rücklauf in der EQ-5D-VAS zum jeweiligen Zeitpunkt.

<sup>3)</sup> Anzahl der Personen mit Rücklauf in der EQ-5D-VAS zu Behandlungszyklus 1 und EoT.

<sup>4)</sup> Anzahl der Personen mit Rücklauf in der EQ-5D-VAS zu Behandlungszyklus 1 und einer weiteren Erhebung Post-Behandlungszyklus 1.

<sup>5)</sup> Alle Personen mit Baseline-Erhebung und mindestens einer Post-Behandlungszyklus-1-Erhebung gingen in die Analyse ein.

<sup>6)</sup> MMRM-Analyse für die Veränderung von Baseline bis EoT.

Abkürzungen: A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; EoT: Behandlungsende; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwert-Differenz; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

### **EORTC-QLQ-C30-Symptomskalen**

Wie Tabelle 21 zeigt, lagen die Rücklaufquoten bis zur Nachbeobachtung 12 Monate nach Behandlungsende für den EORTC QLQ-C30 über 70 % in beiden Behandlungsarmen. In den darauffolgenden Erhebungszeitpunkten sanken die Rücklaufquoten deutlich ab. Niedrige Rücklaufquoten in Bezug auf alle Personen, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren, sind auch für die Erhebungen zu Beginn des Zyklus 7 und 8 zu verzeichnen. Allerdings erhielten nur ca. 21 % aller Testpersonen im jeweiligen Behandlungsarm 7 oder 8 Behandlungszyklen.

*Tabelle 21: Rücklaufquote für den EORTC QLQ-C30 bezogen auf alle zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Personen; Studie ECHELON-2; Datenschnitt: 15.08.2018*

<b>Studie ECHELON-2</b>	<b>A+CHP N = 162</b>		<b>CHOP N = 154</b>	
	<b>n/N<sup>1)</sup></b>	<b>%<sup>2)</sup></b>	<b>n/N<sup>1)</sup></b>	<b>%<sup>2)</sup></b>
Zyklus 1 (Behandlungsbeginn)	156/162	96,3	149/154	96,8
Zyklus 2	155/159	97,5	143/151	94,7
Zyklus 3	153/159	96,2	136/148	91,9
Zyklus 4	150/158	94,9	131/145	90,3
Zyklus 5	143/157	91,1	123/142	86,6
Zyklus 6	145/157	92,4	117/141	83,0

Studie ECHELON-2 Visite	A+CHP N = 162		CHOP N = 154	
	n/N <sup>1)</sup>	% <sup>2)</sup>	n/N <sup>1)</sup>	% <sup>2)</sup>
Zyklus 7	35/157	22,3	33/140	23,6
Zyklus 8	30/157	19,1	33/140	23,6
EoT	137/157	87,3	108/140	77,1
Nachbeobachtung Monat 9	107/150	71,3	88/126	69,8
Nachbeobachtung Monat 12	111/148	75,0	81/126	64,3
Nachbeobachtung Monat 15 <sup>3)</sup>	103/147	70,1	82/125	65,5

<sup>1)</sup> Personen mit Rücklauf, sodass die Skala zum allgemeinen Gesundheitsstatus berechnet werden konnte / Personen, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren.

<sup>2)</sup> Rücklaufquote

<sup>3)</sup> Die Rücklaufquoten zu allen weiteren Nachbeobachtungs-Zeitpunkten lagen in beiden Studienarmen unter 70 % in Bezug auf die noch lebenden Personen.

Abkürzungen: A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EoT: Behandlungsende.

Bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigten sich für die Veränderungsmessung von Baseline bis zum Behandlungsende für Schmerz, Übelkeit und Erbrechen und Diarrhö statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Brentuximab Vedotin. In Bezug auf die Relevanz der Effekte mittels Hedges' g liegt kein Konfidenzintervall vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Tabelle 22: Symptom-Skalen und Symptom-Items des EORTC QLQ-C30; zulassungskonforme ITT-Subpopulation der Studie ECHELON-2; Datenschnitt: 15.08.2018

Studie ECHELON-2 Subgruppe sALCL	A+CHP N = 162 <sup>1)</sup>	CHOP N = 154 <sup>1)</sup>	Mittelwertdifferenz <sup>2)</sup> [95%-KI], p-Wert Hedges' g
<b>EORTC QLQ-C30 – Skala Fatigue<sup>3)</sup></b>			
<i>Behandlungsbeginn</i> n (%) <sup>4)</sup> Mittelwert (SD)	156 (96,3) 41,52 (30,79)	151 (98,1) 41,87 (29,04)	--
<i>Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT</i> n (%) <sup>4)</sup> Mittelwert (SD)	153 (94,4) -7,9 (18,26)	146 (94,8) -10,0 (18,40)	2,13 [-2,03; 6,29]; 0,3153 0,12 [-0,11; 0,34]
<b>EORTC QLQ-C30 – Skala Schmerz<sup>3)</sup></b>			
<i>Behandlungsbeginn</i> n (%) <sup>4)</sup> Mittelwert (SD)	156 (96,3) 39,42 (32,85)	151 (98,1) 37,86 (33,27)	--
<i>Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT</i> n (%) <sup>4)</sup> Mittelwert (SD)	153 (94,4) -17,8 (18,28)	146 (94,8) -22,0 (18,44)	4,21 [0,04; 8,37]; 0,0480 0,23 [0,00; 0,46]
<b>EORTC QLQ-C30 – Skala Übelkeit und Erbrechen<sup>3)</sup></b>			
<i>Behandlungsbeginn</i> n (%) <sup>4)</sup> Mittelwert (SD)	156 (96,3) 9,40 (20,84)	151 (98,1) 7,95 (18,34)	--
<i>Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT</i> n (%) <sup>4)</sup> Mittelwert (SD)	153 (94,4) -0,2 (8,88)	146 (94,8) -3,0 (8,96)	2,77 [0,74; 4,79]; 0,0076 0,31 [0,08; 0,54]

Studie ECHELON-2 Subgruppe sALCL	A+CHP N = 162 <sup>1)</sup>	CHOP N = 154 <sup>1)</sup>	Mittelwertdifferenz <sup>2)</sup> [95%-KI], p-Wert Hedges' g
<b>EORTC QLQ-C30 – Item Dyspnoe<sup>3)</sup></b>			
<i>Behandlungsbeginn</i> n (%) <sup>4)</sup> Mittelwert (SD)	155 (95,7) 19,14 (27,64)	151 (98,1) 18,32 (26,30)	--
<i>Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT</i> n (%) <sup>4)</sup> Mittelwert (SD)	151 (93,2) -3,0 (16,73)	146 (94,8) -4,1 (16,91)	1,11 [-2,72; 4,94]; 0,5702 0,07 [-0,16; 0,29]
<b>EORTC QLQ-C30 – Item Appetitverlust<sup>3)</sup></b>			
<i>Behandlungsbeginn</i> n (%) <sup>4)</sup> Mittelwert (SD)	156 (96,3) 28,21 (32,39)	151 (98,1) 24,72 (31,38)	--
<i>Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT</i> n (%) <sup>4)</sup> Mittelwert (SD)	153 (94,4) -9,0 (19,06)	146 (94,8) -12,0 (19,23)	3,03 [-1,33; 7,38]; 0,1729 0,16 [-0,07; 0,38]
<b>EORTC QLQ-C30 – Item Schlaflosigkeit<sup>3)</sup></b>			
<i>Behandlungsbeginn</i> n (%) <sup>4)</sup> Mittelwert (SD)	156 (96,3) 42,52 (34,62)	151 (98,1) 39,07 (33,28)	--
<i>Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT</i> n (%) <sup>4)</sup> Mittelwert (SD)	152 (93,8) -17,4 (21,83)	146 (94,8) -16,6 (22,04)	-0,84 [-5,83; 4,16]; 0,7425 -0,04 [-0,27; 0,19]
<b>EORTC QLQ-C30 – Item Obstipation<sup>3)</sup></b>			
<i>Behandlungsbeginn</i> n (%) <sup>4)</sup> Mittelwert (SD)	156 (96,3) 22,22 (31,76)	149 (96,8) 19,46 (27,43)	--
<i>Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT</i> n (%) <sup>4)</sup> Mittelwert (SD)	153 (94,4) -6,7 (16,14)	144 (93,5) -8,6 (16,26)	1,91 [-1,78; 5,61]; 0,3101 0,12 [-0,11; 0,35]
<b>EORTC QLQ-C30 – Item Diarrhö<sup>3)</sup></b>			
<i>Behandlungsbeginn</i> n (%) <sup>4)</sup> Mittelwert (SD)	156 (96,3) 9,83 (23,10)	150 (97,4) 9,56 (22,96)	--
<i>Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT</i> n (%) <sup>4)</sup> Mittelwert (SD)	153 (94,4) 1,1 (12,64)	145 (94,2) -2,5 (12,73)	3,64 [0,75; 6,53]; 0,0134 0,29 [0,06; 0,51]

<sup>1)</sup> ITT-Population der Subgruppe sALCL (zulassungskonforme Subpopulation).

<sup>2)</sup> MMRM-Analyse für die Veränderung von Baseline bis EoT.

<sup>3)</sup> Skala: 0–100. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomitems bedeuten schwerere Symptomatik.

<sup>4)</sup> Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung (Rücklaufquote des Fragebogens) bezogen auf noch lebende Patientinnen und Patienten der ITT-Population der Subgruppe sALCL. Bei Veränderungsmessungen gingen alle Personen mit Baseline-Erhebung und mindestens einer Post-Behandlungszyklus-1-Erhebung in die Analyse ein.

Abkürzungen: A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; EoT: Behandlungsende; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; sALCL: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom.



## FACT/GOG-Ntx

Die Rücklaufquoten im FACT/GOG-Ntx während der Behandlungsphase waren vergleichbar mit denen des EQ-5D bzw. des EORTC QLQ-C30. In der Nachbeobachtung sollte der Fragebogen lediglich bei Personen, bei denen während der Behandlung eine periphere Neuropathie aufgetreten ist, erhoben werden, weshalb die Rücklaufquote direkt nach EoT unter 70 % in beiden Behandlungsarmen absank.

*Tabelle 23: Rücklaufquote für die FACT/GOG-Ntx bezogen auf alle zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Personen; Studie ECHELON-2, Datenschnitt: 15.08.2018*

Studie ECHELON-2	A+CHP N = 162		CHOP N = 154	
	n/N <sup>1)</sup>	% <sup>2)</sup>	n/N <sup>1)</sup>	% <sup>2)</sup>
Zyklus 1 (Behandlungsbeginn)	155/162	95,7	151/154	98,1
Zyklus 2	154/159	96,9	143/151	94,7
Zyklus 3	154/159	96,9	136/148	91,9
Zyklus 4	150/158	94,9	131/145	90,3
Zyklus 5	145/157	92,4	122/142	85,9
Zyklus 6	144/157	91,7	115/141	81,6
Zyklus 7	34/157	21,7	33/140	23,6
Zyklus 8	30/157	19,1	33/140	23,6
EoT	136/157	86,6	108/140	77,1
Nachbeobachtung Monat 9 <sup>3)</sup>	100/150	66,7	73/126	57,9

<sup>1)</sup> Personen mit Rücklauf, sodass der FACT/GOG-Ntx-Gesamtwert gebildet werden konnte / Personen, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren.

<sup>2)</sup> Rücklaufquote

<sup>3)</sup> Die Rücklaufquoten zu diesem und allen weiteren Nachbeobachtungs-Zeitpunkten lag in beiden Studienarmen unter 70 % in Bezug auf die noch lebenden Personen. Zu berücksichtigen ist dabei, dass der Fragebogen nach EoT nur bei Personen mit während der Behandlung aufgetretener peripherer Neuropathie weiterhin eingesetzt werden sollte. Wie viele Personen dies betrifft, ist unklar.

Abkürzungen: A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; EoT: Behandlungsende; FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity

Für die Veränderung im FACT/GOG-Ntx von Behandlungsbeginn bis zum Behandlungsende (EoT) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Bereits zu Behandlungsbeginn zeigen sich sehr hohe Werte als Kennzeichen für starke neurologische Symptome.

*Tabelle 24: Veränderung in der FACT/GOG-Ntx in der Studie ECHELON-2; zulassungskonforme ITT-Subpopulation*

Studie ECHELON-2 FACT/GOG-Ntx <sup>1)</sup>	A+CHP N = 162	CHOP N = 154
<i>Behandlungsbeginn</i>		
n (%) <sup>2)</sup>	155 (96)	151 (98)
MW (SD)	38,8 (6,2)	39,4 (5,2)
<i>EoT</i>		
n (%) <sup>2)</sup>	136 (87)	108 (77)
MW (SD)	35,4 (8,3)	38,4 (6,7)

Studie ECHELON-2 FACT/GOG-Ntx <sup>1)</sup>	A+CHP N = 162	CHOP N = 154
<i>Veränderung zu EoT im Vergleich zu Behandlungsbeginn</i>		
n (%) <sup>3)</sup>	134 (83)	108 (70)
MW (SD)	-3,84 (7,7)	-1,8 (6,2)
n (%) <sup>4)</sup>	152 (94)	146 (95)
LS-MW (SE) <sup>5)6)</sup>	-2,1 (4,7)	-0,9 (4,7)
LS-MWD [95%-KI] <sup>5)6)</sup>	-0,89 [-1,96; 0,18]	
p-Wert	0,1021	

<sup>1)</sup> Skala 0–44. Höhere Werte kennzeichnen stärkere Beschwerden.

<sup>2)</sup> Anzahl der Personen mit Rücklauf zum jeweiligen Zeitpunkt.

<sup>3)</sup> Anzahl der Personen mit Rücklauf zu Behandlungszyklus 1 und EoT.

<sup>4)</sup> Anzahl der Personen mit Rücklauf zu Behandlungszyklus 1 und einer weiteren Erhebung Post-Behandlungszyklus 1.

<sup>5)</sup> Alle Personen mit Baseline-Erhebung und mindestens einer Post-Behandlungszyklus-1-Erhebung gingen in die Analyse ein.

<sup>6)</sup> MMRM-Analyse für die Veränderung von Baseline bis EoT.

Abkürzungen: A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; EoT: Behandlungsende; FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrat-Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrat-Mittelwert-Differenz; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

### 3.4 Lebensqualität

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 sind bereits in Tabelle 21 dargestellt. Bei den Funktionsskalen und der globalen Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand zeigten sich für die Veränderungsmessung von Baseline bis zum Behandlungsende nur geringe Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, die statistisch nicht signifikant sind (siehe Tabelle 25).

Tabelle 25: Skalen der Lebensqualität (Funktionsskalen) des EORTC QLQ-C30; zulassungskonforme ITT-Subpopulation der Studie ECHELON-2; Datenschnitt: 15.08.2018

Studie ECHELON-2 Subgruppe sALCL	A+CHP N = 162 <sup>1)</sup>	CHOP N = 154 <sup>1)</sup>	Mittelwertdifferenz <sup>2)</sup> [95%-KI], p-Wert
<b>EORTC QLQ-C30 – Globale Skala allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität<sup>3)</sup></b>			
<i>Behandlungsbeginn</i>			
n (%) <sup>4)</sup>	156 (96,3)	149 (96,8)	
Mittelwert (SD)	54,86 (26,99)	55,03 (25,79)	
<i>Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT</i>			
n (%) <sup>4)</sup>	153 (94,4)	144 (93,5)	-0,94 [-4,61; 2,72]; 0,6143
Mittelwert (SD)	10,6 (16,03)	11,6 (16,15)	-0,06 [-0,29; 0,17]
<b>EORTC QLQ-C30 – Skala physische Funktion<sup>3)</sup></b>			
<i>Behandlungsbeginn</i>			
n (%) <sup>4)</sup>	156 (96,3)	151 (98,1)	
Mittelwert (SD)	72,71 (27,88)	74,59 (26,72)	
<i>Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT</i>			
n (%) <sup>4)</sup>	152 (93,8)	146 (94,8)	0,79 [-2,86; 4,43]; 0,6719
Mittelwert (SD)	4,9 (15,96)	4,1 (16,07)	0,05 [-0,18; 0,28]
<b>EORTC QLQ-C30 – Skala Rollenfunktion<sup>3)</sup></b>			
<i>Behandlungsbeginn</i>			
n (%) <sup>4)</sup>	156 (96,3)	150 (97,4)	
Mittelwert (SD)	61,97 (38,74)	63,67 (34,81)	

<b>Studie ECHELON-2 Subgruppe sALCL</b>	<b>A+CHP N = 162<sup>1)</sup></b>	<b>CHOP N = 154<sup>1)</sup></b>	<b>Mittelwertdifferenz<sup>2)</sup> [95%-KI], p-Wert</b>
<i>Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT</i> n (%) <sup>4)</sup> Mittelwert (SD)	152 (93,8) 6,9 (21,54)	145 (94,2) 10,6 (21,72)	-3,66 [-8,59; 1,27]; 0,1454 -0,17 [-0,40; 0,06]
<b>EORTC QLQ-C30 – Skala emotionale Funktion<sup>3)</sup></b>			
<i>Behandlungsbeginn</i> n (%) <sup>4)</sup> Mittelwert (SD)	156 (96,3) 69,46 (24,77)	150 (97,4) 74,13 (23,81)	
<i>Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT</i> n (%) <sup>4)</sup> Mittelwert (SD)	153 (94,4) 9,7 (14,24)	145 (94,2) 11,1 (14,37)	-1,44 [-4,70; 1,82]; 0,3871 -0,10 [-0,33; 0,13]
<b>EORTC QLQ-C30 – Skala kognitive Funktion<sup>3)</sup></b>			
<i>Behandlungsbeginn</i> n (%) <sup>4)</sup> Mittelwert (SD)	156 (96,3) 82,37 (23,28)	150 (97,4) 85,00 (20,59)	
<i>Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT</i> n (%) <sup>4)</sup> Mittelwert (SD)	153 (94,4) 2,3 (14,37)	145 (94,2) 4,3 (14,49)	-2,06 [-5,34; 1,23]; 0,2196 -0,14 [-0,37; 0,09]
<b>EORTC QLQ-C30 – Skala soziale Funktion<sup>3)</sup></b>			
<i>Behandlungsbeginn</i> n (%) <sup>4)</sup> Mittelwert (SD)	156 (96,3) 64,85 (34,89)	150 (97,4) 69,11 (29,56)	
<i>Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT</i> n (%) <sup>4)</sup> Mittelwert (SD)	153 (94,4) 5,9 (20,82)	145 (94,2) 9,6 (20,98)	-3,71 [-8,47; 1,04]; 0,1260 -0,18 [-0,40; 0,05]

<sup>1)</sup> ITT-Population der Subgruppe des Stadiums IV (zulassungskonforme Population).

<sup>2)</sup> MMRM-Analyse für die Veränderung von Baseline bis EoT.

<sup>3)</sup> Skala: 0–100. Höhere Werte der Skalen bedeuten eine bessere Lebensqualität.

<sup>4)</sup> Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung (Rücklaufquote des Fragebogens) bezogen auf noch lebende Patientinnen und Patienten der ITT-Population der Subgruppe sALCL. Bei Veränderungsmessungen gingen alle Personen mit Baseline-Erhebung und mindestens einer Post-Behandlungszyklus-1-Erhebung in die Analyse ein.

Abkürzungen: A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; EoT: Behandlungsende; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Kleinste-Quadrate-Mittelwert; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwert-Differenz; MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; sALCL: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom.

### 3.5 Sicherheit

#### Unerwünschte Ereignisse

Die mediane Beobachtungsdauer lag im Interventionsarm bei 19,7 Wochen und im Kontrollarm bei 19,4 Wochen und war damit vergleichbar. Angaben zur Expositionsdauer in der zulassungsrelevanten Subpopulation konnten dagegen nicht identifiziert werden. In der Kontrollgruppe erhielten mit 22 % wesentlich mehr Personen weniger als 6 Behandlungszyklen als in der Interventionsgruppe (8 %). Auf Ebene der Gesamtrate der UE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. UE, die zum Studienabbruch führen, traten häufiger im CHOP-Arm auf und waren statistisch nur knapp nicht signifikant.

**Tabelle 26: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in der Studie ECHOLON-2; zulassungskonforme Sicherheitspopulation; Datenschnitt 15.08.2018**

Personen mit mindestens einem ...	A+CHP N = 160 <sup>1)</sup> n (%)	CHOP N = 154 <sup>1)</sup> n (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2)</sup>
UE	159 (99)	150 (97)	-
UE des NCI-CTCAE-Grades $\geq$ 3	94 (59)	98 (64)	0,93 [0,78; 1,10] 0,3832
SUE	52 (33)	57 (37)	0,87 [0,65; 1,15] 0,3206
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte <sup>3)</sup>	6 (4)	14 (9)	0,40 [0,15; 1,05] 0,0500

<sup>1)</sup> Zulassungskonforme Sicherheitspopulation.

<sup>2)</sup> p-Wert basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test stratifiziert nach ALK+: ja/nein und dem IPI-Wert: 0–1/2–3/4–5 bei Randomisierung.

<sup>3)</sup> Lediglich Behandlungsabbrüche gewertet, die zum dauerhaften Abbruch aller Komponenten der Studienbehandlung führten. Die Studienmedikation wurde neben einer abgeschlossenen Behandlung und aufgrund von UE auch aufgrund von Krankheitsprogressionen oder der Entscheidung des Arztes, der Ärztin abgebrochen (vgl. Tabelle 11). Genaue Daten für die zulassungskonforme Subpopulation konnten nicht identifiziert werden. Diese Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Raten eingeschränkt ist.

Abkürzungen: A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IPI: Internationaler prognostischer Index; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

### Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen

Die Analyse der UE zeigte lediglich für die SOC Untersuchungen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Brentuximab Vedotin (RR: 2,41 [95%-KI: 1,35; 4,32],  $p = 0,0018$ ). Auf Ebene der PT wurden für Diarrhö (RR: 1,53 [95%-KI: 1,07; 2,20];  $p = 0,0195$ ), Arthralgie (RR: 2,72 [95%-KI: 1,01; 7,28],  $p = 0,0381$ ), Extremitätenschmerz (RR 5,76 [95%-KI: 1,32; 25,15],  $p = 0,0078$ ) und Gewichtsabnahme (RR: 2,26 [95%-KI: 1,01; 5,07],  $p = 0,0394$ ) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Brentuximab Vedotin beobachtet.

Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Brentuximab Vedotin zeigten sich dagegen für die SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (RR: 0,11 [95%-KI: 0,03; 0,46],  $p = 0,0002$ ) und den PT Anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen) (RR: 0,00 [95%-KI: n. b.; n. b.],  $p = 0,0002$ ).

**Tabelle 27: UE mit Inzidenz  $\geq$  10 % oder bei mindestens 10 Testpersonen und 1 % nach Systemorganklassen und Preferred Terms in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie ECHOLON-2; zulassungskonforme Sicherheitspopulation; Datenschnitt 15.08.2018**

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	A+CHP N = 160 <sup>1)</sup> n (%)	CHOP N = 154 <sup>1)</sup> n (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2)</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>121 (76)</b>	<b>106 (69)</b>	<b>1,10 [0,96; 1,26]; 0,1794</b>
Übelkeit	74 (46)	64 (42)	1,13 [0,87; 1,45]; 0,3577
Diarrhö	55 (34)	34 (22)	1,53 [1,07; 2,20]; 0,0195
Erbrechen	45 (28)	30 (19)	1,43 [0,96; 2,14]; 0,0801
Obstipation	42 (26)	44 (29)	0,94 [0,66; 1,33]; 0,7197

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	A+CHP N = 160 <sup>1)</sup> n (%)	CHOP N = 154 <sup>1)</sup> n (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2)</sup>
Stomatitis	18 (11)	14 (9)	1,26 [0,64; 2,46]; 0,5073
Obere Abdominalschmerzen	12 (8)	5 (3)	2,36 [0,84; 6,60]; 0,0921
Dyspepsie	10 (6)	4 (3)	2,40 [0,75; 7,72]; 0,1275
Abdominalschmerzen	8 (5)	11 (7)	0,74 [0,30; 1,79]; 0,4963
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>104 (65)</b>	<b>99 (64)</b>	<b>1,02 [0,86; 1,20]; 0,8399</b>
Periphere sensorische Neuropathie	77 (48)	65 (42)	1,14 [0,90; 1,45]; 0,2853
Kopfschmerzen	18 (11)	20 (13)	0,89 [0,48; 1,62]; 0,6913
Benommenheit	16 (10)	12 (8)	1,32 [0,63; 2,77]; 0,4544
Parästhesie	6 (4)	12 (8)	0,48 [0,18; 1,29]; 0,1347
Periphere motorische Neuropathie	5 (3)	11 (7)	0,44 [0,15; 1,26]; 0,1123
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>88 (55)</b>	<b>86 (56)</b>	<b>0,97 [0,80; 1,18]; 0,7696</b>
Fatigue	37 (23)	29 (19)	1,20 [0,79; 1,84]; 0,3966
Pyrexie	31 (19)	22 (14)	1,33 [0,82; 2,16]; 0,2461
Peripheres Ödem	18 (11)	14 (9)	1,20 [0,62; 2,33]; 0,5921
Asthenie	17 (11)	9 (6)	1,87 [0,86; 4,06]; 0,1081
Schleimhautentzündung	10 (6)	6 (4)	1,61 [0,60; 4,28]; 0,3391
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>86 (54)</b>	<b>81 (53)</b>	<b>1,02 [0,83; 1,26]; 0,8231</b>
Neutropenie	59 (37)	59 (38)	0,97 [0,73; 1,29]; 0,8420
Anämie	30 (19)	23 (15)	1,22 [0,75; 1,99]; 0,4265
Febrile Neutropenie	20 (13)	16 (10)	1,21 [0,66; 2,22]; 0,5400
Leukopenie	10 (6)	9 (6)	1,08 [0,45; 2,61]; 0,8589
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	73 (46)	63 (41)	1,12 [0,86; 1,44]; 0,4005
Infektionen der oberen Atemwege	10 (6)	7 (5)	1,37 [0,53; 3,55]; 0,5145
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>72 (45)</b>	<b>73 (47)</b>	<b>0,95 [0,75; 1,21]; 0,6716</b>
Alopezie	38 (24)	41 (27)	0,89 [0,61; 1,30]; 0,5436
Hautausschlag	17 (11)	11 (7)	1,49 [0,71; 3,13]; 0,2873
Bindegewebs- und Knochenkrankungen	60 (38)	44 (29)	1,32 [0,96; 1,81]; 0,0889
Myalgie	16 (10)	9 (6)	1,75 [0,78; 3,89]; 0,1631
Arthralgie	14 (9)	5 (3)	2,72 [1,01; 7,28]; 0,0381
Extremitätenschmerz	12 (8)	2 (1)	5,76 [1,32; 25,15]; 0,0078
Rückenschmerzen	9 (6)	13 (8)	0,64 [0,28; 1,47]; 0,2941
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>58 (36)</b>	<b>55 (36)</b>	<b>1,03 [0,76; 1,38]; 0,8672</b>
Dyspnoe	24 (15)	12 (8)	1,90 [0,98; 3,68]; 0,0534
Oropharyngealer Schmerz	18 (11)	12 (8)	1,51 [0,75; 3,03]; 0,2426

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	A+CHP N = 160 <sup>1)</sup> n (%)	CHOP N = 154 <sup>1)</sup> n (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2)</sup>
Husten	16 (10)	12 (8)	1,28 [0,63; 2,62]; 0,4930
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>46 (29)</b>	<b>36 (23)</b>	<b>1,22 [0,84; 1,78]; 0,2916</b>
Verminderter Appetit	23 (14)	14 (9)	1,58 [0,83; 3,02]; 0,1548
Hypokaliämie	17 (11)	12 (8)	1,38 [0,69; 2,78]; 0,3606
Untersuchungen	35 (22)	14 (9)	2,41 [1,35; 4,32]; 0,0018
Gewichtsabnahme	19 (12)	8 (5)	2,26 [1,01; 5,07]; 0,0394
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>22 (14)</b>	<b>32 (21)</b>	<b>0,66 [0,40; 1,07]; 0,0922</b>
Schlaflosigkeit	15 (9)	18 (12)	0,80 [0,42; 1,52]; 0,5010
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (1)	17 (11)	0,11 [0,03; 0,46]; 0,0002
Anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen)	0	12 (8)	0,00 [n. b.; n. b.]; 0,0002

<sup>1)</sup> Zulassungskonforme Sicherheitspopulation.

<sup>2)</sup> p-Wert basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test stratifiziert nach ALK+: ja/nein und dem IPI-Wert: 0–1/2–3/4–5 bei Randomisierung.

Abkürzungen: A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

### Schwere Unerwünschte Ereignisse (≥ Grad 3)

Schwere UE mit einer Inzidenz von mehr als 5 % oder bei 1 % und mindestens 10 Testpersonen nach SOC und PT in einer der beiden Behandlungsgruppen sind in Tabelle 28 aufgeführt. Knapp die Hälfte der Studienteilnehmenden erlitt ein SOC der „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich jedoch lediglich bei den schweren UE des PT Anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen), sodass sich auch im SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Brentuximab Vedotin zeigte (RR: 0,12; 95%-KI: [0,03; 0,49], p = 0,0004).

*Tabelle 28: Schwere UE ≥ Grad 3 mit Inzidenz ≥ 5 % oder bei 1 % und bei mindestens 10 Testpersonen nach SOC und PT in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie ECHELON-2; zulassungskonforme Sicherheitspopulation; Datenschnitt 15.08.2018*

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	A+CHP N = 160 <sup>1)</sup> n (%)	CHOP N = 154 <sup>1)</sup> n (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2)</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>75 (47)</b>	<b>71 (46)</b>	<b>1,02 [0,80; 1,29]; 0,8824</b>
Neutropenie	54 (34)	53 (34)	0,99 [0,73; 1,35]; 0,9393
Febrile Neutropenie	20 (13)	16 (10)	1,21 [0,66; 2,22]; 0,5400
Anämie	17 (11)	14 (9)	1,12 [0,57; 2,16]; 0,7481
Leukopenie	9 (6)	9 (6)	0,96 [0,38; 2,41]; 0,9349



MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	A+CHP N = 160 <sup>1)</sup> n (%)	CHOP N = 154 <sup>1)</sup> n (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2)</sup>
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (1)	16 (10)	0,12 [0,03; 0,49]; 0,0004
Anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen)	0	12 (8)	0,00 [n. b.; n. b.]; 0,0002

<sup>1)</sup> Zulassungskonforme Sicherheitspopulation.

<sup>2)</sup> p-Wert basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test stratifiziert nach ALK+: ja/nein und dem IPI-Wert: 0–1/2–3/4–5 bei Randomisierung.

Abkürzungen: A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; IPI: Internationaler prognostischer Index; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE mit einer Inzidenz von mehr als 5 % oder bei 1 % und mindestens 10 Testpersonen nach SOC und PT in einer der beiden Behandlungsgruppen sind in Tabelle 29 aufgeführt. Am häufigsten traten SUE des PT Febrile Neutropenie auf, jedoch ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. SUE des PT Anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen) traten dagegen statistisch signifikant häufiger im Kontrollarm auf, sodass sich auch im SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Brentuximab Vedotin zeigte (RR: 0,147 [95%-KI: 0,03; 0,63], p = 0,0024).

*Tabelle 29: SUE mit Inzidenz  $\geq$  5 % oder 1 % und bei mindestens 10 Testpersonen nach SOC und PT in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie ECHELON-2; zulassungskonforme Sicherheitspopulation; Datenschnitt 15.08.2018*

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	A+CHP N = 160 <sup>1)</sup> n (%)	CHOP N = 154 <sup>1)</sup> n (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>2)</sup>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>20 (13)</b>	<b>20 (13)</b>	<b>0,96 [0,54; 1,69]; 0,8792</b>
Febrile Neutropenie	14 (9)	12 (8)	1,14 [0,55; 2,34]; 0,7315
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (1)	13 (8)	0,15 [0,03; 0,63]; 0,0024
Anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen)	0	11 (7)	0,00 [-; -]; 0,0005

<sup>1)</sup> Zulassungskonforme Sicherheitspopulation.

<sup>2)</sup> p-Wert basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test stratifiziert nach ALK+: ja/nein und dem IPI-Wert: 0–1/2–3/4–5 bei Randomisierung.

Abkürzungen: A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; IPI: Internationaler prognostischer Index; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.



## UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

In keiner der Behandlungsgruppen traten UE nach SOC und PT, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, häufiger als bei 4 Testpersonen (3 %) in einem Behandlungsarm auf.

## UE von besonderem Interesse

Im SAP waren als UE von besonderem Interesse die des SMQ Periphere Neuropathie präspezifiziert. Angaben zu peripheren Neuropathien und deren Rückbildung zum Behandlungsende sind in Tabelle 30 dargestellt.

Tabelle 30: Periphere Neuropathien und deren Rückbildung; zulassungskonforme Sicherheitspopulation der Studie ECHELON-2, Datenschnitt 15.08.2018

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	A+CHP N = 160 <sup>1)</sup> n (%)	CHOP N = 154 <sup>1)</sup> n (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>6)</sup>
UE des SMQ Periphere Neuropathie	87 (54)	88 (57)	0,95 [0,78; 1,16]; 0,6352
Grad ≤ 2	82 (52)	80 (52)	0,99 [0,80; 1,23]; 0,9213
Grad ≥ 3	5 (3)	8 (5)	0,59 [0,19; 1,83]; 0,3530
SUE	1 (< 1)	3 (2)	0,30 [0,03; 3,49]; 0,3037
Rückbildung/Verbesserung von PN- Ereignissen	N = 87 <sup>2)</sup> n (%)	N = 88 <sup>2)</sup> n (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>6)</sup>
Rückbildung aller PN-Ereignisse <sup>3)</sup>	45 (52)	56 (64)	0,81 [0,63; 1,05]; 0,1107
Verbesserung von PN-Ereignissen <sup>4)</sup>	10 (11)	11 (13)	1,01 [0,45; 2,23]; 0,9888
Keine vollständige Rückbildung oder keine Verbesserung von PN-Ereignissen <sup>2)</sup>	32 (37)	21 (24)	1,50 [0,92; 2,43]; 0,0916
Personen mit Grad ≥ 3 TE PN	6 (7)	8 (9)	0,72 [0,25; 2,07]; 0,5339
Rückbildung <sup>3)5)</sup>	2 (33)	4 (50)	0,61 [0,16; 2,31]; 0,5215
Verbesserung <sup>4)5)</sup>	3 (50)	4 (50)	1,20 [0,26; 5,63]; 0,8201
Keine vollständige Rückbildung oder keine Verbesserung <sup>5)</sup>	1 (17)	0	-; 0,4795

<sup>1)</sup> Sicherheitspopulation der Subgruppe sALCL (zulassungskonforme Sicherheitspopulation).

<sup>2)</sup> Patientinnen und Patienten mit peripherer Neuropathie (SMQ); Bezugspopulation für prozentualen Anteil.

<sup>3)</sup> Rückbildung: Ereignis, das bereits zu Baseline bestand: Rückgang bis zum Schweregrad zu Baseline oder darunter bei dem letzten erhobenen Schweregrad (d. h. Schweregrad ist im Anschluss daran nicht gestiegen). Bei Auftreten nach der ersten Dosis Studienmedikation: Ereignis ist „Rückbildung/aufgelöst“ oder „Rückbildung/aufgelöst mit Folgeerkrankung“.

<sup>4)</sup> Verbesserung ist definiert als Rückgang um mindestens einen Grad vom schlimmsten aufgezeichneten Schweregrad nach Baseline bei der letzten Erhebung.

<sup>5)</sup> Prozentzahlen bezogen auf Personen mit Grad ≥ 3 TE PN

<sup>6)</sup> p-Wert basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test stratifiziert nach ALK+: ja/nein und dem IPI-Wert: 0–1/2–3/4–5 bei Randomisierung.

Abkürzungen: A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; EoT: Behandlungsende; IPI: Internationaler prognostischer Index; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PN: Periphere Neuropathie; SMQ: Standardisierter MedDRA-Query; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; TE: Treatment Emergent; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Brentuximab Vedotin

Brentuximab Vedotin wird in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) angewendet. Die empfohlene Dosis beträgt 1,8 mg/kg und wird als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen für 6 bis 8 Zyklen verabreicht [15]. Bei allen Personen, die eine Kombinationstherapie erhalten, wird ab der ersten Dosis eine Primärprophylaxe mit G-CSF empfohlen. Für Brentuximab Vedotin liegt eine Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden vor. Im Indikationsgebiet der sALCL besitzt Brentuximab Vedotin eine weitere Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem sALCL. Die Zulassung wurde am 12. Mai 2020 um das Anwendungsgebiet des unbehandelten sALCL erweitert.

Der Zulassungserweiterung von Brentuximab Vedotin liegt die pivotale Phase-III-Studie ECHELON-2 zugrunde, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximab Vedotin in Kombination mit A+CHP im Vergleich zu Polychemotherapie in der Behandlung von unbehandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit verschiedenen CD30-positiven peripheren T-Zell-Lymphomen (PTCL) untersucht. Darunter fallen auch die Entitäten sALCL ALK-positiv und ALK-negativ. Die in der Studie verabreichte Dosierung von Brentuximab Vedotin sowie die Anzahl der geplanten Behandlungszyklen stimmen mit den Vorgaben der Fachinformation überein [15].

Die Generalisierbarkeit der Studie auf das gesamte Anwendungsgebiet ist allerdings limitiert, da alle Testpersonen gemäß Einschlusskriterium einen guten Performance Status (ECOG 0–2) hatten. Darüber hinaus wurden neben Patientinnen und Patienten mit ALK-positivem sALCL IPI-Status < 2 auch solche mit peripheren Neuropathien  $\geq$  Grad 2 gänzlich aus der Studie ausgeschlossen. In der zulassungsrelevanten Subpopulation dominiert mit einem Anteil von ca. 70 % der ALK-negative Subtyp. Ein weiteres Einschlusskriterium der Studie war die CD30-Positivität der T-Zell-Lymphome, die im vorliegenden Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin nicht definiert war.

### 4.2 Design und Methodik der Studie ECHELON-2

Bei der pivotalen Studie ECHELON-2 handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (A+CHP) im Vergleich zu Polychemotherapie CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) in der Behandlung von unbehandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit verschiedenen CD30-positiven peripheren T-Zell-Lymphomen (PTCL). Der primäre Endpunkt war das Progressionsfreie Überleben (PFS). Als sekundäre Endpunkte wurden neben dem Gesamtüberleben u. a. die Vollständige Remission (CR), die Objektive Ansprechrates (ORR) und PFS bei Personen mit sALCL definiert. Patientenberichtete Endpunkte waren der EORTC QLQ-C30, die EQ-5D-VAS und der FACT/GOG-Ntx. Die Randomisierung von 452 Patientinnen und

Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach ALK-positivem sALCL (vs. allen anderen PTCL-Subtypen inklusive ALK-negatives sALCL) gemäß lokal erfolgter Bestimmung und dem IPI-Score (0–1 vs. 2–3 vs. 4–5). Nach Behandlungsende schloss sich eine Nachbeobachtungsperiode an. In dieses Follow-up gingen Testpersonen ohne eine durch das Prüfpersonal diagnostizierte Krankheitsprogression über. Dabei erfolgte zu den Zeitpunkten 9, 12, 15, 18, 21 und 24 Monate ( $\pm 1$  Woche) nach erster Dosis Studienmedikation ein Restaging (mit CT und Lymphom-Erfassung) sowie anschließend alle 6 Monate ( $\pm 1$  Woche), sofern nicht vorher ein Progress, Tod oder die Analyse des primären Endpunktes erfolgte. Eine Krankheitsprogression hatte den Übergang in die Langzeitnachbeobachtung zum Gesamtüberleben alle 6 Monate zur Folge. Angaben in der Publikation [6] zufolge wurden Personen bis zum 7. November 2016 in die Studie aufgenommen. Entsprechende Angaben konnten im CSR nicht identifiziert werden. Somit war die Behandlungsphase abgeschlossen und die Beobachtungsdauer der letzten eingeschlossenen Personen betrug zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts mindestens 20 Monate. Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben lag zu diesem Zeitpunkt bei 39 Monaten unter A+CHP und 41 Monaten unter CHOP.

Das der Nutzenbewertung zugrunde liegende neue Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin bezieht sich ausschließlich auf die Behandlung des sALCL, weshalb nur die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit sALCL der Studie ECHELON-2 bewertungsrelevant ist. Für diese lokal am Studienzentrum diagnostizierte sALCL-Subgruppe legt der pU post hoc durchgeführte Analysen mit dem Dossier vor, die Grundlage der Nutzenbewertung sind. Eine Analyse des primären Endpunktes der Studie, PFS, bei Personen mit sALCL gemäß zentraler Diagnose war dagegen als sekundärer Endpunkt präspezifiziert. Der pU begründet sein Vorgehen mit der Nähe zur Versorgungsrealität, in der die Behandlung ebenfalls nach lokalem ärztlichem Befund erfolgt. Die zentrale sALCL-Population weicht mit 314 Personen, 163 im Interventionsarm und 151 im Kontrollarm, nur leicht von der lokalen sALCL-Population ab: (A+CHP N = 162 und CHOP N = 154). Bei der zulassungskonformen Sicherheitspopulation ging aus den Unterlagen des pU nicht hervor, ob es sich um eine lokal oder zentral gestellte sALCL-Diagnose handelt. Es wird auch hier von einer lokalen Diagnosestellung ausgegangen.

Es liegen Auswertungen zu 2 Datenschnitten vor. Der 1. Datenschnitt war präspezifiziert für das PFS beim Erreichen von 238 Ereignissen (Tod, Progress oder antineoplastische Folgetherapie) in der ITT-Population oder im August 2018 und erfolgte letztendlich am 15.08.2018, als insgesamt 219 Ereignisse erreicht waren. In den statistischen Outputs ist das „Data Snapshot“-Datum dieser Auswertung jedoch mit dem 20. September angegeben. Eine Erklärung für diese Diskrepanz von gut einem Monat liegt nicht vor. Der 2. Datenschnitt war nicht präspezifiziert und erfolgte am 25.09.2019 für das Gesamtüberleben und das PFS auf Anforderung der EMA. Der finale Datenschnitt für die OS-Analyse ist etwa zwei Jahre nach der primären Analyse geplant.

Der pU präsentiert für den 1. Datenschnitt Auswertungen zu allen patientenrelevanten Endpunkten, während für den 2. Datenschnitt nur Auswertungen zum Gesamtüberleben, EFS, PFS, zu Rezidiven und zur Nachhaltigen CR vorliegen. Die Daten des 2. Datenschnitts basieren auf einer lokalen, prüfartzbewerteten Tumorbeurteilung, wohingegen im 1. Datenschnitt dafür ein verblindetes Review-Komitee eingesetzt wurde. Da zudem Unerwünschte Ereignisse nur für den 1. Datenschnitt berichtet sind und ein Studienbericht ausschließlich für diesen Auswertungszeitpunkt vorliegt, wurden in der Nutzenbewertung die Ergebnisse beider Datenschnitte berücksichtigt.

Im Studienprotokoll Version 5 vom 15.05.2018 war festgelegt, dass eine Lymphombewertung in der Nachbeobachtungsperiode bis zum Progress, Tod oder zur Analyse des primären Endpunktes, je nachdem was früher eintrat, erfolgen sollte. Dementsprechend wurden Informationen zum Erkrankungsstatus (Progress, Rezidive) nach dem 1. Datenschnitt nicht weiter systematisch erhoben. Erst mit dem 5. Amendment vom 12.12.2018, das in den eingereichten Unterlagen des pU nicht identifiziert werden konnte, jedoch im Register clinicaltrials.gov hinterlegt ist, wurde festgelegt, dass nach dem Zeitpunkt der primären Analyse alle Studienteilnehmenden, die bisher keine Progression erlitten haben, weiterhin nach den Maßgaben der lokalen Studienzentren mit bildgebenden Methoden untersucht werden sollten. Progresse sollten protokolliert werden. In Bezug auf die Validität und Aussagekraft des 2. Datenschnittes ist zu berücksichtigen, dass eine konsistente, systematische Lymphombewertung nach dem 1. Datenschnitt offensichtlich nicht weiter durchgeführt wurde. Fraglich ist auch, ob und wie eine Lymphombewertung in der Zeit zwischen dem 1. Datenschnitt (15.08.2018) und Amendment 5 (12.12.2018) erfolgte. Im Hinblick auf den 2. Datenschnitt ist auch zu berücksichtigen, dass gemäß Studienprotokoll eine Entblindung nach Analyse des primären Endpunktes vorgesehen war.

### **Studienpopulation**

Bezogen auf die gesamte Studienpopulation wiesen 72 % der A+CHP-Gruppe (N = 162) und 68 % der CHOP-Gruppe (N = 154) ein sALCL gemäß lokaler Beurteilung auf. Von dieser Subpopulation sind wiederum 70 % (N = 113) bzw. 68 % (N = 105) der Patientinnen und Patienten dem ALK-negativen Subtyp zuzuordnen.

Die berichteten Patientencharakteristika zu Baseline in der sALCL-Subpopulation waren im Wesentlichen ausgeglichen zwischen den Studienarmen (vgl. Tabelle 12). Deutlichere Unterschiede zeigten sich im Krankheitsstadium zur Diagnosestellung, wobei sich in der Interventionsgruppe mit 61 % wesentlich mehr Personen im Stadium IV, aber dafür deutlich weniger Personen im Stadium III (18 %) verglichen mit der Kontrollgruppe befanden (48 % bzw. 30 %). Zudem war der Männeranteil in der CHOP-Gruppe mit 71 % deutlich höher, verglichen mit der A+CHP-Gruppe (59 %). Kleinere Abweichungen zeigten sich auch beim IPI-Score, wobei die Mehrheit der Personen einem IPI-Score 2 oder 3 zugeordnet wurde. Ein niedriges Risiko (IPI-Score 0–1) wies ungefähr ein Viertel und ein hohes Risiko (IPI-Score 4–5) ungefähr ein Sechstel der sALCL-Subpopulation auf. Zu ca. zwei Dritteln lag ein ECOG-Status 1 oder 2 in beiden Studienarmen vor.

### **Studienmedikation**

Die Studienbehandlung bestand in der Interventionsgruppe aus einer Kombinationstherapie mit Brentuximab Vedotin 1,8 mg/kg plus Cyclophosphamid 750 mg/m<sup>2</sup>, Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> und Prednison 100 mg sowie Kochsalzlösung als Placebo. Gemäß Protokoll war keine routinemäßige Prämedikation bei der Therapie mit Brentuximab Vedotin vorgesehen, um infusionsbezogenen Reaktionen vor der ersten Dosis Studienmedikation vorzubeugen. Im Studienverlauf wurde von einem unabhängigen Daten-Monitoring-Komitee (IDMC) die prophylaktische Gabe von G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor), verabreicht innerhalb der ersten 8 Tage des Zyklus 1, in beiden Behandlungsarmen empfohlen. Diese Empfehlung, die auch in der Fachinformation enthalten ist, wurde an die Studienzentren kommuniziert, nachdem bereits 66,8 % der Patientinnen und Patienten eingeschlossen waren.

Die Kontrollgruppe wurde mit Cyclophosphamid 750 mg/m<sup>2</sup>, Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>, Prednison 100 mg und Vincristin 1,4 mg/m<sup>2</sup> sowie einer Placebo-Dosislösung behandelt. Ein Einsatz der intensiveren Chemotherapiekombination CHOEP (CHOP plus Etoposid) bei Personen unter 60 Jahren war in der Studie ECHELON-2 nicht vorgesehen [3,4].

Das Vorgehen entspricht einem Doppel-Dummy-Design, wobei das Placebo jeweils verblindet durch das lokale Studienzentrum vorbereitet wurde. Die Komponenten der Studienbehandlung wurden jeweils an Tag 1 eines jeden 21-tägigen Behandlungszyklus intravenös für 6–8 Zyklen verabreicht, ausgenommen Prednison, das an den Tagen 1–5 oral eingenommen werden sollte. Die Anzahl der Behandlungszyklen (6 vs. 8) wurde auf Basis individueller Patientencharakteristika, wie Krankheitsstadium und IPI-Score, festgelegt. Dosisanpassungen sollten im Fall von Therapie-assoziierten Neuropathien erfolgen und richteten sich nach dem Schweregrad und der Art der Neuropathie (sensorisch, motorisch). Entsprechend des Studienprotokolls fand nach 4 Behandlungszyklen eine Krankheitsbewertung (Restaging) mittels CT und PET statt. Eine Konsequenz dieser Krankheitsbewertung für die weitere Therapieplanung ist nicht ersichtlich.

Bezüglich der Exposition mit der Studienmedikation liegen für die zulassungskonforme Sicherheitspopulation lediglich Angaben für die Anzahl der erhaltenen Zyklen je Behandlungsarm vor. Diese unterschieden sich im Wesentlichen darin, dass mehr Personen aus der Kontrollgruppe (22 %) die vorgesehene Anzahl von mindestens 6 Zyklen nicht erhalten hat, verglichen mit der Interventionsgruppe (8 %). Aufgrund der Einmalgabe der Studienmedikation zu Beginn eines jeden Behandlungszyklus kann auf eine etwas geringere Exposition im Kontrollarm geschlossen werden. Mittlere Expositionsdauern von 18,7 Wochen im A+CHP- und 17,8 Wochen im CHOP-Arm deuten ebenfalls darauf hin. Angaben zu Dosisanpassungen sowie Therapieabbrüchen und deren Gründe liegen für die bewertungsrelevante Subpopulation ebenfalls nicht vor. Auf Gesamt-Studienebene sind mehr Behandlungsabbrüche aufgrund einer Krankheitsprogression in der Kontrollgruppe (3 % A+CHP vs. 12 % CHOP) zu verzeichnen. Die weiteren Gründe für eine Beendigung der Studienmedikation (aufgrund von UE, Entscheidung des Arztes, der Ärztin, der Testperson) waren ausgeglichen zwischen den Behandlungsarmen.

Gemäß Protokoll konnten u. a. Medikationen zur Behandlung infusionsbedingter Reaktionen, Steroide und koloniestimulierende Faktoren als Begleitmedikation in beiden Studienarmen eingesetzt werden. Zudem wurde, wie bereits ausgeführt, die G-CSF-Prophylaxe für die Interventionsgruppe am Ende der Studie empfohlen, als der Großteil der Patientinnen und Patienten die Behandlung bereits abgeschlossen hatte. Informationen zu den eingesetzten Begleitmedikationen stehen für die bewertungsrelevante Subgruppe nicht zur Verfügung. In der gesamten Studienpopulation erhielten lediglich 34 % der A+CHP-Gruppe und 27 % des CHOP-Arms eine G-CSF-Primärprophylaxe.

Mit 36 % erhielten anteilig mehr Personen des Kontrollarms mindestens eine antineoplastische Folgetherapie verglichen mit der Interventionsgruppe (23 %). Dabei kam insbesondere Brentuximab Vedotin in der Zweitlinie zum Einsatz (11 % A+CHP vs. 23 % CHOP). Konsolidierende Folgetherapien wurden dagegen deutlich häufiger Patientinnen und Patienten des Interventionsarms verabreicht (30 % vs. 15 %), insbesondere konsolidierende, autologe Stammzelltransplantationen (23 % vs. 13 %). In beiden Studienarmen waren jedoch zu Baseline deutlich mehr Stammzelltransplantationen geplant (35% bzw. 32%) als letztendlich durchgeführt.



### **Subgruppenanalysen**

Der pU wertet die im SAP geplanten Subgruppen nicht spezifisch für die bewertungsrelevante sALCL-Population aus. Einige der auf Studienebene definierten Subgruppen, wie ALK+ sALCL und ALK- sALCL, sind jedoch auch für die zulassungskonforme Subpopulation relevant. Diese wurden lediglich näherungsweise für die Endpunkte Gesamtüberleben und CR berücksichtigt, da sich aus den vorhandenen Informationen kein vollständiges Bild hinsichtlich möglicher Effektmodifikationen ableiten lässt. Ob in einzelnen Endpunkten Effektmodifikationen, gerade auf die beiden Subentitäten ALK+ und ALK- oder das Krankheitsstadium, bestehen, kann nicht beurteilt werden.

### **Statistische Analysen**

Im statistischen Analyseplan Version 4 wurde die Fallzahlplanung von 300 auf 450 Testpersonen erhöht. Von den 10 berücksichtigten Endpunkten waren 4 Endpunkte post hoc ausschließlich im Modul 4 beschrieben, dargestellt und ausgewertet. Dies erhöht das Verzerrungspotential aufgrund einer möglichen ergebnisgesteuerten Berichterstattung und steigert die Gefahr, zufällig auftretende, signifikante Effekte zu erheben.

Die Analyse der kontinuierlichen Variablen der PRO-Fragebögen wurde für die bewertungsrelevante Subgruppe analog der Analysen im Studienbericht anhand eines gemischten Modells für wiederholte Messungen durchgeführt. Dem Modell liegt die Annahme zugrunde, dass fehlende Werte zufällig auftreten. Inwieweit die Missing-at-Random-Annahme im vorliegenden Fall plausibel ist, wurde nicht begründet. Bei Imputationen für fehlende Werte wurde lediglich auf die Handbücher der Fragebögen verwiesen, die sich jedoch auf die Berechnung von Gesamtwerten bei fehlenden Einzelitems beziehen. Eine Analyse, die eine Imputation fehlender Daten mittels LOCF vornimmt, wie sie im Studienbericht durchgeführt wurde, liegt für die bewertungsrelevante Subpopulation nicht vor. Daher wird davon ausgegangen, dass keine Ersetzungen bei fehlenden Rückläufen vorgenommen wurden.

### **Verzerrungspotential**

Das Verzerrungspotential auf Studienebene für die zulassungsrelevante sALCL-Subpopulation wird als niedrig eingeschätzt, da die Baseline-Charakteristika weitgehend vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen waren und eine Stratifikation der Randomisierung zumindest für sALCL-ALK-positive Personen erfolgte.

## **4.3 Mortalität**

Zum 1. Datenschnitt (15.08.2018) verstarben im A+CHP-Arm mit 29 Personen (18 %) weniger Testpersonen als im CHOP-Arm mit 44 (29 %). In der Zeit bis zum 2. Datenschnitt (25.09.2019) traten dann lediglich im Interventionsarm 5 weitere Todesfälle auf, wodurch sich die Gesamtzahl auf 34 (21 %) erhöht. Todesursachen wurden nicht spezifiziert. Das mediane Gesamtüberleben wurde in keinem der Studienarme erreicht. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Brentuximab Vedotin zum 1. Datenschnitt (HR 0,54; 95%-KI [0,34; 0,87];  $p = 0,0096$ ), der im späteren Datenschnitt nur knapp eine statistische Signifikanz erreichte (HR 0,63 95%-KI [0,40; 0,99];  $p = 0,0433$ ).

Die Aussagesicherheit dieser Ergebnisse ist aufgrund der unbekanntem Zensierungsgründe eingeschränkt. Auch da der Patientenfluss sowie die Anzahl und Gründe von Studienabbrüchen für die bewertungsrelevante Subgruppe nicht dargestellt wurden. Zudem kann aufgrund der bei

einem relevanten Anteil der Testpersonen eingesetzten antineoplastischen (23 % A+CHP und 36 % CHOP) und konsolidierenden Folgetherapien (30 % A+CHP und 15 % CHOP) der Behandlungseffekt nicht valide geschätzt werden.

#### 4.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie Morbidität reichte der pU Daten zu den Endpunkten PFS, CR, ORR, DOR, Rezidivfreies Überleben, Zeit bis zum Rezidiv, autologe Stammzelltransplantation, EFS, Nachhaltige CR und Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik ein. Davon werden PFS, ORR, DOR, Zeit bis zum Rezidiv, autologe Stammzelltransplantation und Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik als nicht bewertungsrelevant eingestuft (siehe Endpunktbewertung). Neben den berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkten Rezidivfreies Überleben und Nachhaltige CR ist auch die CR bei Personen mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn als patientenrelevant einzustufen. Bei den Endpunkten CR (ITT-Population) und EFS ist die Patientenrelevanz unklar bzw. nicht gegeben. Diese Endpunkte werden ergänzend dargestellt.

Sofern kein Verdacht auf Krankheitsprogression vorlag, wurde ein CT bzw. PET zur Beurteilung des Krankheitsstatus nach Therapiebeginn erst an Tag 15–21 des 4. Zyklus durchgeführt. Somit konnte eine CR oder Krankheitsprogression regelhaft frühestens zum Restaging am Ende des 4. Therapiezyklus festgestellt werden. Nach Abschluss der Behandlung war eine weitere umfangreiche Untersuchung (Lymphombeurteilung, CT, PET, Knochenmarkbiopsie) entweder an Tag 15–21 des letzten Zyklus oder zur EoT-Visite 30–37 Tage nach der letzten Dosis vorgesehen. Informationen darüber, wie viele Personen an der jeweiligen Visite partizipierten, liegen nicht vor. Die Beurteilung des Ansprechens basiert für den Datenschnitt vom 15. August 2018 auf einer Bewertung durch ein unabhängiges und verblindetes Reviewkomitee. Die Bewertung zum Datenschnitt vom 25. September 2019 wurde durch das jeweilige Prüfpersonal vorgenommen. In der Folge kommt es zu Abweichungen bei der Anzahl der Personen, die im jeweiligen Studienarm zu EoT eine CR erreicht hatten, wobei 7 Personen mehr im Interventionsarm und 6 Personen mehr im Kontrollarm eine CR durch das Prüfpersonal attestiert wurde im Vergleich zum IRT. Aufgrund der ähnlich hohen Abweichungen wird die Relevanz als untergeordnet beurteilt. Wie bereits beim Design und der Methodik der Studie ECHELON-2 beschrieben, ist fraglich, wie engmaschig und konsistent die Studienteilnehmenden nach dem ersten Datenschnitt noch auf Rezidive oder Progressionen hin untersucht wurden.

Der Endpunkt CR war in der Studie ECHELON-2 definiert als der Anteil der Personen mit CR gemäß IRF-Beurteilung basierend auf PET- und CT-Untersuchungen nach dem Abschluss der randomisierten Studienbehandlung. Die Beurteilung des Ansprechens basiert auf den Ansprechkriterien von Cheson 2007 [2]. Um einen Symptombefund herzustellen, wertet der pU die CR zusätzlich bei Personen mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn post hoc aus. Für symptomatische Personen wird eine CR, die als Verschwinden aller Krankheitserscheinungen definiert ist, als patientenrelevant gewertet. Allerdings stellt sich die Frage der Relevanz der B-Symptomatik im vorliegenden Anwendungsgebiet. Lediglich für 27 % der Interventionsgruppe bzw. 35 % der Kontrollgruppe der zulassungskonformen Subpopulation ist eine B-Symptomatik zu Baseline dokumentiert. Dabei ist unklar, ob das Bestehen eines der 3 definierten B-Symptome (Fieber, Gewichtsverlust, Nachtschweiß) ausreicht, um als symptomatisch eingestuft zu werden, oder ob alle 3 Symptome parallel vorhanden sein mussten. Ein dokumentiertes Bestehen einer B-Symptomatik bspw. allein auf Basis eines Gewichtsverlusts von mehr als 10 % kann nicht



ausgeschlossen werden. Von dieser B-symptomatischen Subgruppe erreichten 31 Personen (70 %) unter A+CHP und 29 (54 %) unter CHOP zum Behandlungsende eine CR. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (RR 1,29 [95%-KI 0,94; 1,76];  $p = 0,1202$ ), liegt jedoch in einer ähnlichen Größenordnung wie in der sALCL-Gesamtpopulation (RR 1,36 [95%-KI 1,14; 1,61];  $p = 0,0004$ ). Die Aussagekraft des Endpunktes ist aus den genannten Gründen eingeschränkt.

Der post hoc festgelegte Endpunkt Rezidivfreies Überleben war definiert als die Zeit ab EoT bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache bei Personen, die zu EoT eine CR erreicht hatten. Rezidive stellen im vorliegenden Anwendungsgebiet das Scheitern eines potentiell kurativen Therapieansatzes dar und werden als patientenrelevant eingeschätzt. Bis zum Datenschnitt vom 15.08.2020, an dem die Bewertung durch das IRF vorgenommen wurde, trat bei 28 (24 %) Personen aus dem A+CHP-Arm und 23 (28 %) Personen aus dem CHOP-Arm mit CR zu EoT ein Ereignis auf. Dies waren fast ausschließlich Progressionen. Mit 87 bzw. 59 Personen wurde die Mehrheit der Analysepopulation zensiert. Aufgrund fehlender Zensierungsgründe ist unklar, ob dies tatsächlich auf ausgebliebene Ereignisse zurückzuführen ist oder andere Gründe wie bspw. Studienabbrüche hatte. Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit wurde in keinem der Behandlungsarme erreicht und im HR zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (0,91 95%-KI [0,52; 1,59];  $p = 0,7320$ ). Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts, in dem das lokale Prüfpersonal die Bewertung vornahm, unterscheiden sich nicht bedeutend. Davon ausgenommen ist die mediane Beobachtungsdauer, die in beiden Studienarmen aufgrund der späteren Auswertung ungefähr 9 Monate länger ist.

Mit der Voraussetzung einer CR am Behandlungsende geht ein Aufbrechen der Randomisierung einher. Zusammen mit der Post-hoc-Definition des Endpunktes und den unbekanntem Zensierungsgründen wird bereits für den 1. Datenschnitt vom 15.08.2018 von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen. Weiterhin ging bei Personen, die bereits zum Zeitpunkt des Restagings (Zyklus 4) eine CR erreicht hatten, die Zeit bis zum Ende der Behandlung nicht mit in die Analyse ein. Mit der Entblindung und der unklaren Erhebungsqualität des Ansprechens nach dem 1. Datenschnitt liegen für den 2. Datenschnitt zwei weitere Gründe vor, die die Ergebnisse verzerren können. Die Aussagesicherheit ist damit erheblich eingeschränkt.

Der post hoc definierte Endpunkt Nachhaltige CR kann als komplementär zum EFS gesehen werden, da hier alle Personen erfasst sind, die sich zum jeweiligen Betrachtungszeitpunkt noch in einer potentiell kurativen Therapiesituation befanden. Es ist unklar, wie mit Personen umgegangen wurde, die verstarben oder die Studie abbrachen, ohne ein Rezidiv erlitten zu haben. Eine Klarstellung ist wünschenswert. Für den 1. Datenschnitt befanden sich 87 (54 %) Personen im Interventionsarm und 59 (38 %) in der Kontrollgruppe in einer Nachhaltigen CR. Dieser Effekt war statistisch signifikant (RR 1,44 95%-KI [1,13; 1,82];  $p = 0,0022$ ). Im späteren, prüfarztbewerteten Datenschnitt trifft dies auf 92 (57 %) bzw. 63 (41 %) Personen zu, mit einem ebenfalls statistisch signifikanten Ergebnis. Die Diskrepanz ist wiederum mit unterschiedlichen Beurteilungen zwischen IRF und lokalem Prüfpersonal zu erklären. Die prüfarztbewerteten Daten zum Datenschnitt vom 15.08.2018 (92 (57 %) A+CHP; 64 (42 %) CHOP) machen dies deutlich und zeigen gleichzeitig kaum Veränderungen im Zeitraum zwischen den beiden Datenschnitten.

Im Vergleich zum Rezidivfreien Überleben liegt für den Endpunkt „Nachhaltige CR“ kein (weiterer) Bruch der Randomisierung vor und der Bezug zur zulassungskonformen ITT-Subpopulation bleibt erhalten. Durch die Post-hoc-Definition und die unklare Wertung von verstorbenen Personen und Studienabbruchern ist auch bei dem Endpunkt Nachhaltige CR von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Die Einschränkungen beim 2. Datenschnitt in Bezug auf die

fehlende Verblindung und Erhebungsqualität von Rezidiven nach der primären Analyse, die ein hohes Verzerrungspotential zur Folge haben, bestehen auch hier.

Neben den das Tumoransprechen einbeziehenden Endpunkten legt der pU Ergebnisse patientenberichteter Endpunkte vor, die während der Behandlungsphase und teilweise auch nach Behandlungsende in der Nachbeobachtung noch weiter erhoben wurden.

Alle 3 Erhebungsinstrumente wurden während der Behandlungsphase zu Beginn eines jeden Behandlungszyklus sowie der EoT-Visite erhoben. Während der Nachbeobachtungsperiode wurden die EQ-5D-VAS und der EORTC QLQ-C30 zunächst alle 3 Monate und anschließend alle 6 Monate bis zum Zeitpunkt der Progression im Fall des EORTC QLQ-C30 oder dem Tod oder Studienende im Fall der EQ-5D-VAS, die auch in der Nachbeobachtung zum Gesamtüberleben weiter erhoben wurde, eingesetzt. Der FACT/GOG-Ntx wurde dagegen in der Nachbeobachtung ausschließlich von Personen erhoben, bei denen während der Behandlung eine periphere Neuropathie aufgetreten ist, und das bis zum Progress, dem Beginn einer neuen antineoplastischen Folgetherapie oder Monat 24. Bei der Interpretation der Ergebnisse und Rücklaufquoten der Fragebögen ist zu beachten, dass sich die Häufigkeit der vorgesehenen Erhebungen (Beginn eines jeden Behandlungszyklus) damit auch nach der Anzahl der erhaltenen Behandlungszyklen und der Dauer des Follow-ups bzw. dem Zeitpunkt der Progression richtet. Da nur ca. 21 % aller Testpersonen im jeweiligen Behandlungsarm 7 oder 8 Behandlungszyklen erhielten, sank die Rücklaufquote in Bezug auf die zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Patientinnen und Patienten auf 20–25 % in beiden Studienarmen ab. Die Anzahl der erhaltenen Therapiezyklen ist anteilig weitestgehend vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen, und da es sich dabei nicht um fehlende Daten im eigentlichen Sinne handelt, wird nicht von einem gesteigerten Verzerrungspotential ausgegangen. Während der Nachbeobachtung sanken die Rücklaufquoten für alle 3 Fragebögen relativ schnell auf unter 70 % ab, weshalb die mittlere Veränderung von Baseline bis zum Beobachtungsende (alle 3 Fragebögen) sowie die Ereigniszeitanalysen über den gesamten Studienzeitraum hinweg für die EQ-5D-VAS und den EORTC QLQ-C30 nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt wurden. Einzig die vom pU dargestellte mittlere Veränderung von Baseline bis zum Behandlungsende über eine MMRM-Analyse wird aufgrund adäquater Rücklaufquoten in allen 3 Erhebungsinstrumenten berücksichtigt. Für den EORTC QLQ-C30 ist zudem zu berücksichtigen, dass erst im Amendment 3 des Studienprotokolls vom 05.03.2015 ein Passus gestrichen wurde, der eine Erhebung des EORTC QLQ-C30 zu EoT nur vorsah, falls die Testperson bis zu diesem Zeitpunkt keine Progression erlitt. Dadurch könnten progrediente, symptomatische Patientinnen und Patienten von der Auswertung ausgeschlossen worden sein. Wie viele Personen zu diesem Zeitpunkt bereits in die Studie eingeschlossen waren bzw. aufgrund einer Progression den Fragebogen zu EoT nicht ausfüllten, ist nicht bekannt.

In der EQ-5D-VAS zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes zeigten sich für die mittlere Veränderung zwischen Behandlungsbeginn und Behandlungsende keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (LS-MWD -0,46; 95%-KI [-3,95; 3,03];  $p = 0,7942$ ). Dabei verbesserte sich der allgemeine Gesundheitszustand in beiden Behandlungsgruppen zum Ende der Behandlungsphase um etwa 12 Punkte im Vergleich zum Behandlungsbeginn. Auch im FACT/GOG-Ntx zur Erfassung der Chemotherapie-induzierten neurologischen Symptome zeigte sich zum Behandlungsende eine leichte Verbesserung im Vergleich zum Behandlungsbeginn, wobei diese numerisch mit -3,8 Punkten im A+CHP-Arm etwas stärker ausgeprägt war als im CHOP-Arm mit -1,8 Punkten. Auch hier zeigte sich kein

statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (LS-MWD 0,89; 95%-KI [-1,96; 0,18];  $p = 0,1021$ ). Überraschend sind dabei die hohen Mittelwerte (39,8 Punkte A+CHP vs. 39,4 Punkte CHOP) in der Skala (0–44 Punkte) noch vor dem Behandlungsbeginn, die starke Beschwerden aufgrund von Neurotoxizitäten symbolisieren. Dagegen traten im EORTC QLQ-C30 gleich bei den 3 Symptomskalen Schmerz (LS-MWD 4,21; 95%-KI [0,04; 8,37]  $p = 0,0480$ ), Übelkeit und Erbrechen (LS-MWD 2,77; 95%-KI [0,74; 4,79]  $p = 0,0076$ ) sowie Diarrhö (LS-MWD 3,64; 95%-KI [0,75; 6,53]  $p = 0,0134$ ) statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Brentuximab Vedotin auf, die jedoch gemessen am Hedges'  $g$  klinisch nicht relevant waren. Allgemein zeigte sich bei fast allen Symptomskalen ein Rückgang der Symptomatik in beiden Behandlungsarmen, der jedoch besonders ausgeprägt bei den Skalen Schmerz, Appetitverlust und Schlaflosigkeit war.

Bei der Interpretation der patientenberichteten Ergebnisse zur Morbidität ist zu berücksichtigen, dass nur die Daten für die Behandlungsphase aussagekräftig sind. Durch das Absinken der Rücklaufquoten während der Nachbeobachtung auf deutlich unter 70 % wurden die MMRM-Analysen sowie die Ereigniszeitanalysen über den gesamten Erhebungszeitraum nicht berücksichtigt und es liegen keine Daten zur Entwicklung des allgemeinen Gesundheitszustandes, der Symptome und der Neurotoxizität vor, die über die Behandlungsphase hinausgehen. Angaben zum Umgang mit fehlenden Werten in der MMRM-Analyse bzw. deren Ersetzung konnten nicht identifiziert werden. Da zudem die Rückläufe bereits während der Behandlungsphase insbesondere im Kontrollarm auf etwas über 80 % absanken und bei allen 3 Erhebungsinstrumenten an mindestens einem Erhebungszeitpunkt Unterschiede bei den Rücklaufquoten von mehr als 10 % zwischen den Behandlungsarmen auftraten, wird von einem hohen Verzerrungspotential bei allen 3 patientenberichteten Erhebungsinstrumenten ausgegangen. Die Richtung der Verzerrung kann aufgrund fehlender Informationen zu Behandlungs- und Studienabbrüchen nicht beurteilt werden.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität**

In der Gesamtschau zur Morbidität zeigt sich in den Endpunkten, die sich auf das Tumorsprechen beziehen, ein Vorteil für Brentuximab Vedotin im Endpunkt Nachhaltige CR. Dabei ist das hohe Verzerrungspotential zu berücksichtigen. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten sich dagegen beim Rezidivfreien Überleben und der CR mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn. In den patientenberichteten Endpunkten zum allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D), den Symptomen (EORTC QLQ-C30) und der Neurotoxizität (FACT/GOG-Ntx) zeigten sich während der Behandlungsphase keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für die Nachbeobachtung liegen keine aussagekräftigen Ergebnisse vor.

## **4.5 Lebensqualität**

Zur Erfassung der Endpunktkategorie Lebensqualität werden die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 herangezogen. Analog zu der Diskussion bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 bei der Nutzendimension Morbidität sind die gleichen Punkte bezüglich Rücklaufquoten und den berücksichtigten Analysen relevant. In beiden Behandlungsarmen zeigen sich über alle Funktionsskalen sowie die globale Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand hinweg geringe bis moderate Verbesserungen zum Behandlungsende verglichen mit dem Behandlungsbeginn. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen traten dabei nicht auf.

Auch für die Funktionsskalen und die globale Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand resultiert aus der bereits beschriebenen Problematik bei den Rücklaufquoten ein hohes Verzerrungspotential.

## 4.6 Sicherheit

Die zulassungskonforme Sicherheitspopulation, in die alle Personen mit sALCL-Diagnose nach tatsächlich erhaltener Behandlung eingingen, bestand aus insgesamt 314 Personen, 160 im Interventionsarm und 154 im Kontrollarm.

In die Sicherheitsanalyse gingen alle UE ein, die nach dem Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten bzw. sich verschlimmerten (Treatment-Emergent Adverse Events). Ausgenommen sind Informationen über die Rückbildung und Verbesserung von peripheren Neuropathien, die in der Nachbeobachtungsperiode weiter erfasst wurden. Die mediane Beobachtungsdauer lag im Interventionsarm bei 19,7 Wochen und im Kontrollarm bei 19,4 Wochen und war damit vergleichbar. In der Kontrollgruppe erhielten mit 22 % wesentlich mehr Personen weniger als 6 Behandlungszyklen verglichen mit der Interventionsgruppe (8 %). Der Anteil der Personen mit 6 Therapiezyklen lag dafür in der Interventionsgruppe entsprechend höher. 7 oder 8 Zyklen erhielten vergleichbare Anteile der zulassungskonformen Subpopulation. Angaben zur Expositionsdauer in der zulassungsrelevanten Subpopulation konnten nicht identifiziert werden. Die mediane Dauer der Exposition auf der Ebene der gesamten Studienpopulation war mit 18 Monaten in beiden Behandlungsarmen jedoch vergleichbar.

Fast alle Testpersonen erlitten mindestens ein UE. Für die Gesamtraten zeigten sich sowohl bei den schweren UE Grad 3 und den SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Therapieabbrüche aufgrund von UE waren nur knapp nicht statistisch signifikant. Dabei ist zu beachten, dass die Studienmedikation auch aufgrund von Krankheitsprogressionen oder der Entscheidung des Arztes, der Ärztin abgebrochen wurde (vgl. Tabelle 11). Genaue Daten für die zulassungskonforme Subpopulation konnten nicht identifiziert werden. Aufgrund dieser konkurrierenden Ereignisse, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, ist die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Raten eingeschränkt. Bei der Interpretation der UE ist weiterhin davon auszugehen, dass teilweise auch krankheitsbedingte UE erfasst sind.

UE nach SOC und PT jeglichen Schweregrades beziehen sich hauptsächlich auf die SOC der Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (u. a. Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen), des Nervensystems (periphere Neutropenien), Blutes (Neutropenien, Anämien) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort. Die Analyse der UE zeigte lediglich für die SOC Untersuchungen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Brentuximab Vedotin (RR: 2,41 [95%-KI: 1,35; 4,32],  $p = 0,0018$ ) und zugunsten von Brentuximab Vedotin für die SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (RR: 0,11 [95%-KI: 0,03; 0,46],  $p = 0,0002$ ). Auf Ebene der PT wurden für Diarrhö (RR: 1,53 [95%-KI: 1,07; 2,20],  $p = 0,0195$ ), Arthralgie (RR: 2,72 [95%-KI: 1,01; 7,28],  $p = 0,0381$ ), Extremitätenschmerz (RR 5,756 [95%-KI: 1,32; 25,15],  $p = 0,0078$ ) und Gewichtsabnahme (RR: 2,26 [95%-KI: 1,01; 5,07],  $p = 0,0394$ ) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Brentuximab Vedotin beobachtet. Einzig der PT Anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen) (RR: 0,000 [95%-KI: n. b.; n. b.],  $p = 0,0002$ ) fiel zugunsten der Interventionsgruppe aus.

Statistisch signifikante Unterschiede bei schweren ( $\geq$  Grad 3) und schwerwiegenden UE zeigten sich lediglich für die SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), getrieben durch deutlich mehr Personen, die in der Kontrollgruppe ein UE des PT „Anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen)“ erlitten hatten.

Aufgrund des erhöhten Risikos febriler Neutropenien wird bei der Gabe von Brentuximab Vedotin in der Fachinformation ab dem ersten Behandlungszyklus die Prophylaxe mit G-CSF empfohlen. Die Empfehlung zur G-CSF-Prophylaxe im Brentuximab-Vedotin-Arm wurde erst an das ärztliche Studienpersonal kommuniziert, als bereits 66,8 % der Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen waren. In der gesamten Studienpopulation erhielten lediglich 34 % der A+CHP-Gruppe und 27 % des CHOP-Arms eine G-CSF-Primärprophylaxe. Die fehlende G-CSF-Prophylaxe bei dem Großteil der Patientinnen und Patienten ist als Abweichung von den Empfehlungen in der Fachinformation und damit von der Anwendung in der Versorgung bei der Interpretation der Ergebnisse zu Neutropenien zu berücksichtigen.

Im SAP waren lediglich der SMQ Periphere Neuropathien als UE von besonderem Interesse präspezifiziert. Darüber hinaus werden einige UE im CRS gesondert dargestellt, welche wiederum von den im Modul 4 dargestellten UE von besonderem Interesse abweichen und daher nicht gesondert berücksichtigt wurden. Im EPAR sind folgende Ereignisse als UE von besonderem Interesse genannt: periphere Neuropathie, febrile Neutropenie, Neutropenien und weitere hämatologische Anomalitäten wie Anämie oder Thrombozytopenie [4]. Diese sind in den dargestellten UE nach SOC und PT bereits enthalten und wurden nicht erneut gesondert betrachtet.

Weder für den Anteil von Personen mit UE des SMQ Periphere Neuropathien noch für die Rückbildung bzw. Verbesserung zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Gemäß EPAR entspricht das Sicherheitsprofil von Brentuximab Vedotin in der Studie ECHELON-2 dem, was bereits aus Studien in anderen Indikationen bekannt ist. Neue Sicherheitsbedenken sind nicht aufgetreten.

Abgesehen von einer möglichen Ungleichverteilung von nicht gemessenen bzw. unbekanntem Confoundern in der Subgruppe sALCL durch die Auswertung in der zulassungskonformen Sicherheitspopulation liegen keine weiteren das Verzerrungspotential erhöhenden Faktoren vor. Dementsprechend wird das Verzerrungspotential als gering bewertet.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit**

Statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Gesamtraten an UE traten in der zulassungskonformen Sicherheitspopulation nicht auf. Allgemein war das Sicherheitsprofil ausgeglichen zwischen dem Behandlungs- und dem Kontrollarm. Das Verzerrungspotential des Endpunktes wird als gering bewertet.

## **5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Brentuximab Vedotin soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit peripherem T-Zell-Lymphom, insbesondere sALCL, erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.



## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Das neue Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin umfasst die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP). Die Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin basiert auf der pivotalen Studie ECHELON-2. Die Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximab Vedotin in Kombination mit CHP im Vergleich zur Polychemotherapie Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison (CHOP) in der Behandlung von unbehandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit verschiedenen CD30-positiven peripheren T-Zell-Lymphomen (PTCL). Für die Nutzenbewertung ist nur die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter sALCL relevant.

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

*Tabelle 31: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der zulassungskonformen Subpopulation sALCL der Studie ECHELON-2*

Endpunkt	A+CHP N = 162	CHOP N = 154	Effekt	
<b>Mortalität</b>				
<b>Gesamtmortalität (Datenschnitt: 15.08.2018)</b>				
Verstorben, n (%)	29 (18)	44 (29)	$\uparrow$	
Überlebensdauer, Monate, Median [95%-KI] <sup>1)</sup>	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]		
HR [95%-KI; p-Wert <sup>2)</sup>	0,54 [0,34; 0,87]; 0,0096			
<b>Gesamtmortalität (Datenschnitt: 25.09.2019)</b>				
Verstorben, n (%)	34 (21)	44 (29)		
Überlebensdauer, Monate, Median [95%-KI] <sup>1)</sup>	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]		
HR [95%-KI; p-Wert <sup>2)</sup>	0,63 [0,40; 0,99]; 0,0433			
<b>Morbidität</b>				
<b>CR zu EoT; Subgruppe Personen mit sALCL und B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn</b>				
B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn, n	44	54	$\leftrightarrow$	
Patientinnen und Patienten mit CR, n (%) <sup>3)</sup>	31 (70)	29 (54)		
RR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	1,29 [0,94; 1,76]; 0,1202			
<b>Rezidivfreies Überleben gemäß IRF (Datenschnitt: 15.08.2018)</b>				
CR zu EoT, n	115	82	$\leftrightarrow$	
Ereignisse, n (%) <sup>5)</sup>	28 (24)	23 (28)		
Rezidivfreie Überlebenszeit, Monate, Median [95%-KI] <sup>1)</sup>	n. e. [50,9; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]		
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	0,91 [0,52; 1,59]; 0,7320			
<b>Rezidivfreies Überleben gemäß Prüfpersonal (Datenschnitt: 25.09.2019)</b>				
CR zu EoT, n	122	88		



Endpunkt	A+CHP N = 162	CHOP N = 154	Effekt
Ereignisse, n (%) <sup>5)</sup>	30 (25)	25 (28)	
Rezidivfreie Überlebenszeit, Monate, Median [95%-KI] <sup>1)</sup>	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [59,6; n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	0,84 [0,49; 1,43]; 0,5201		
<b>Nachhaltige CR gemäß IRF (Datenschnitt: 15.08.2018)</b>			
Personen mit Nachhaltiger CR, n (%)	87 (54)	59 (38)	↑
RR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	1,44 [1,13; 1,82]; 0,0022		
<b>Nachhaltige CR gemäß Prüfpersonal (Datenschnitt: 25.09.2019)</b>			
Personen mit Nachhaltiger CR, n (%)	92 (57)	63 (41)	↑
RR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	1,41 [1,13; 1,77]; 0,0020		
<b>EQ-5D-VAS<sup>6)</sup></b>			
LS-MWD <sup>7)</sup> [95%-KI]; p-Wert	-0,46 [-3,95; 3,03]; 0,7942		↔
<b>EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 - Skala Fatigue<sup>8)</sup></b>			
LS-MWD <sup>7)</sup> [95%-KI]; p-Wert	2,13 [-2,03; 6,29]; 0,3153		↔
<b>EORTC QLQ-C30 - Skala Schmerz<sup>8)</sup></b>			
LS-MWD <sup>7)</sup> [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]	4,21 [0,04; 8,37]; 0,0480 0,23 [0,00; 0,46]		↔
<b>EORTC QLQ-C30 - Skala Übelkeit und Erbrechen<sup>8)</sup></b>			
LS-MWD <sup>7)</sup> [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]	2,77 [0,74; 4,79]; 0,0076 0,31 [0,08; 0,54]		↔
<b>EORTC QLQ-C30 - Item Dyspnoe<sup>8)</sup></b>			
LS-MWD <sup>7)</sup> [95%-KI]; p-Wert	1,11 [-2,72; 4,94]; 0,5702		↔
<b>EORTC QLQ-C30 - Item Appetitverlust<sup>8)</sup></b>			
LS-MWD <sup>7)</sup> [95%-KI]; p-Wert	3,03 [-1,33; 7,38]; 0,1729		↔
<b>EORTC QLQ-C30 - Item Schlaflosigkeit<sup>8)</sup></b>			
LS-MWD <sup>7)</sup> [95%-KI]; p-Wert	-0,84 [-5,83; 4,16]; 0,7425		↔
<b>EORTC QLQ-C30 - Item Obstipation<sup>8)</sup></b>			
LS-MWD <sup>7)</sup> [95%-KI]; p-Wert	1,91 [-1,78; 5,61]; 0,3101		↔
<b>EORTC QLQ-C30 - Item Diarrhö<sup>8)</sup></b>			
LS-MWD <sup>7)</sup> [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI]	3,64 [0,75; 6,53]; 0,0134 0,29 [0,06; 0,51]		↔
<b>FACT/GOG-Ntx<sup>9)</sup></b>			
LS-MWD <sup>7)</sup> [95%-KI]; p-Wert	-0,89 [-1,96; 0,18]; 0,1021		↔
<b>Lebensqualität</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 - Globale Skala allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität<sup>10)</sup></b>			
LS-MWD <sup>7)</sup> [95%-KI]; p-Wert	-0,94 [-4,61; 2,72]; 0,6143		↔
<b>EORTC QLQ-C30 - Skala physische Funktion<sup>10)</sup></b>			

Endpunkt	A+CHP N = 162	CHOP N = 154	Effekt
LS-MWD <sup>7)</sup> [95%-KI]; p-Wert	0,79 [-2,86; 4,43]; 0,6719		
EORTC QLQ-C30 - Skala Rollenfunktion <sup>10)</sup>			↔
LS-MWD <sup>7)</sup> [95%-KI]; p-Wert	-3,66 [-8,59; 1,27]; 0,1454		
EORTC QLQ-C30 - Skala emotionale Funktion <sup>10)</sup>			↔
LS-MWD <sup>7)</sup> [95%-KI]; p-Wert	-1,44 [-4,70; 1,82]; 0,3871		
EORTC QLQ-C30 - Skala kognitive Funktion <sup>10)</sup>			↔
LS-MWD <sup>7)</sup> [95%-KI]; p-Wert	-2,06 [-5,34; 1,23]; 0,2196		
EORTC QLQ-C30 - Skala soziale Funktion <sup>10)</sup>			↔
LS-MWD <sup>7)</sup> [95%-KI]; p-Wert	-3,71 [-8,47; 1,04]; 0,1260		
<b>Sicherheit</b>			
<b>UE NCI-CTCAE-Grad ≥ 3, n (%)<sup>11)</sup></b>	94 (59)	98 (64)	↔
RR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	0,925 [0,78; 1,10]; 0,3832		
<b>SUE, n (%)<sup>11)</sup></b>	52 (33)	57 (37)	↔
RR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	0,865 [0,65; 1,15]; 0,3206		
<b>Therapieabbruch aufgrund von UE, n (%)<sup>11)</sup></b>	6 (4)	14 (9)	↔
RR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	0,397 [0,15; 1,05]; 0,0500		
<b>UE des SMQ Periphere Neuropathie, n (%)<sup>11)</sup></b>	87 (54)	88 (57)	↔
RR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	0,953 [0,78; 1,16]; 0,6352		
<b>UE Grad ≥ 3 des SMQ Periphere Neuropathie, n (%)<sup>11)</sup></b>	5 (3)	8 (5)	↔
RR [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	0,588 [0,19; 1,83]; 0,3530		

<sup>1)</sup> Die mediane Beobachtungsdauer wurde mittels Kaplan-Meier-Methode durch Tausch von Ereignis und Zensurierung bestimmt.

<sup>2)</sup> Hazard Ratio (A+CHP vs. CHOP) und 95%-KI basierend auf Cox-Regressionsmodell. P-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test mit den Faktoren ALK+: ja/nein und dem IPI-Wert: 0–1/2–3/4–5 bei Randomisierung.

<sup>3)</sup> Bezogen auf Personen der zulassungskonformen ITT-Subpopulation mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn.

<sup>4)</sup> Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH)-Chi-Quadrat-Test stratifiziert nach ALK-positiv sALCL: ja/nein und IPI-Score: 0–1/2–3/4–5 bei Randomisierung.

<sup>5)</sup> Bezogen auf alle Personen der zulassungskonformen sALCL mit CR bei EoT.

<sup>6)</sup> Skala: 0–100. Höhere Werte der Skalen bedeuten einen besseren Gesundheitszustand.

<sup>7)</sup> MMRM-Analyse für die Veränderung von Baseline bis EoT. Alle Personen mit Baseline-Erhebung und mindestens einer Post-Behandlungszyklus-1-Erhebung gingen in die Analyse ein.

<sup>8)</sup> Skala: 0–100. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomitems bedeuten schwerere Symptomatik.

<sup>9)</sup> Skala: 0–44. Höhere Werte kennzeichnen stärkere Beschwerden.

<sup>10)</sup> Skala: 0–100. Höhere Werte der Skalen bedeuten eine bessere Lebensqualität/Funktionalität.

<sup>11)</sup> Auswertung in der zulassungskonformen Sicherheitspopulation mit A+CHP N = 160 und CHOP N = 154.

Abkürzungen: A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CR: Vollständige Remission; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EoT: Behandlungsende; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity; HR: Hazard Ratio; IPI: Internationaler prognostischer Index; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MWD: Kleinste-Quadrate-Mittelwertdifferenz, MMRM: Gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; n. e.: nicht erreicht; sALCL: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; SD: Standardabweichung; SMQ: Standardized MedDRA Queries; SUE: Schwerwiegende/s Unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

## Referenzen

1. **Calhoun EA, Welshman EE, Chang CH, Lurain JR, Fishman DA, Hunt TL, et al.** Psychometric evaluation of the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (Fact/GOG-Ntx) questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(6):741-748.
2. **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):579-586.
3. **D'Amore F, Gaulard P, Trumper L, Corradini P, Kim WS, Specht L, et al.** Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:v108-115.
4. **European Medicines Agency (EMA).** Adcetris (brentuximab vedotin): European public assessment report EMEA/H/C/002455/II/0070 [online]. 26.03.2020. Amsterdam (NED): EMA; 2020. [Zugriff: 30.06.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/adcetris-h-c-002455-ii-0070-epar-assessment-report-variatio\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/adcetris-h-c-002455-ii-0070-epar-assessment-report-variatio_en.pdf).
5. **European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC).** EORTC Quality of Life Questionnaire: Core Questionnaire (EORTC QLQ-C30); Vers. 3.0 [online]. Lyon (FRA): Mapi Research Trust; 1995. [Zugriff: 31.08.2020]. URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/eortc-quality-of-life-questionnaire-core-questionnaire>.
6. **Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, et al.** Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393(10168):229-240.
7. **Huang HQ, Brady MF, Cella D, Fleming G.** Validation and reduction of FACT/GOG-Ntx subscale for platinum/paclitaxel-induced neurologic symptoms: a gynecologic oncology group study. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(2):387-393.
8. **Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, Hamadani M, Reimer P, Gisselbrecht C, et al.** Clinical practice recommendations on indication and timing of hematopoietic cell transplantation in mature t cell and nk/t cell lymphomas: an international collaborative effort on behalf of the guidelines committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23(11):1826-1838.
9. **Maurer MJ, Ellin F, Srour L, Jerkeman M, Bannani NN, Connors JM, et al.** International assessment of event-free survival at 24 months and subsequent survival in peripheral t-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35(36):4019-4026.
10. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management. NICE guideline: methods, evidence and recommendations [online]. London: NICE; 2016. [Zugriff: 31.08.2020]. (NICE guideline; Band NG52). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng52/evidence/full-guideline-pdf-2551524594>.
11. **Pickard AS, Neary MP, Cella D.** Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:70.

12. **Seattle Genetics.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) versus CHOP in the frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas (ECHELON-2); clinical study SGN35-014; clinical study protocol, amendment 4 [unveröffentlicht]. 15.05.2018.
13. **Seattle Genetics.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) versus CHOP in the frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas; clinical study report SGN35-014 (body) [unveröffentlicht]. 15.10.2018.
14. **Seattle Genetics.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) versus CHOP in the frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas; clinical study SGN35-014; statistical analysis plan, version 5 [unveröffentlicht]. 15.05.2018.
15. **Takeda.** Adcetris 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 05.2020. [Zugriff: 10.07.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. **Takeda.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Brentuximab Vedotin (Adcetris); Modul 4 F: In Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL); Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 08.06.2020.
17. **Takeda.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) versus CHOP in the frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas; Zusatzanalysen zur Studie ECHELON-2 [unveröffentlicht]. 2020.

## Anhang

### Ereignisfreies Überleben

Mit dem ebenfalls post hoc definierten Endpunkt EFS versucht der pU, das Scheitern einer potentiell kurativen Therapieoption abzubilden. Wie bereits im Abschnitt Endpunktbewertung ausgeführt, ist die Patientenrelevanz des EFS nicht gegeben. Die Ergebnisse werden jedoch ergänzend dargestellt. Analog zum Rezidivfreien Überleben erfolgte die Bewertung zum Datenschnitt der primären Analyse durch das IRF und die spätere Bewertung durch das lokale Prüfpersonal. Todesfälle, Krankheitsprogressionen, Rezidive nach Erreichen einer CR sowie kein Erreichen einer CR am Behandlungsende wurden als Ereignisse definiert, die jeweils eine unterschiedlich bewertete (Patienten-)Relevanz für die Testpersonen haben. Wie Tabelle 32 zu entnehmen ist, lag die Beobachtungsdauer im Kontrollarm mit 42 Monaten deutlich über der des Interventionsarms (36 Monate). Dieser Unterschied war im 2. Datenschnitt mit 3 Monaten geringer. Auffällig ist, dass sowohl unter A+CHP als auch unter CHOP zu diesem späteren Datenschnitt weniger Ereignisse dokumentiert sind als zu dem primären Datenschnitt. Entsprechend mehr Zensierungen sind zu verzeichnen, deren Gründe jedoch nicht spezifiziert sind. Ursächlich dafür ist die unterschiedliche Beurteilung zwischen IRF und lokalem Prüfpersonal. Der Median der ereignisfreien Zeit im primären Datenschnitt wurde unter CHOP bereits nach 9,8 Monaten erreicht, wohingegen dies erst nach 48 Monaten im Interventionsarm der Fall war. Das Hazard Ratio war an beiden Datenschnitten statistisch signifikant zugunsten von Brentuximab Vedotin.

Sofern die Testpersonen bis zum Behandlungsende noch am Leben waren, keine Progression dokumentiert war, jedoch auch keine CR erreicht wurde, gingen sie als Ereignisse mit derselben ereignisfreien Überlebenszeit in die Analyse ein. Da es sich dabei je nach Datenschnitt und Behandlungsarm nur um 12–15 % der bewertungsrelevanten Subpopulation handelt, wird die Analyse als ausreichend interpretierbar eingestuft. Aufgrund der Post-hoc-Definition des Endpunktes und den unbekanntem Zensierungsgründen wird bereits für den 1. Datenschnitt vom 15.08.2018 von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen. Mit der Entblindung und der unklaren Erhebungsqualität des Ansprechens nach dem 1. Datenschnitt liegen für den 2. Datenschnitt zwei weitere Gründe vor, die die Ergebnisse erheblich verzerren können. Die Aussagesicherheit ist damit erheblich eingeschränkt.

Tabelle 32: Ereignisfreies Überleben; zulassungskonforme Subpopulation der Studie ECHELON-2

Studie ECHELON-2 Subgruppe Personen mit sALCL; CR durch IRF	A+CHP N = 162 <sup>1)</sup>	CHOP N = 154 <sup>1)</sup>
<b>Ereignisfreies Überleben durch IRF (Datenschnitt: 15.08.2018)</b>		
Beobachtungsdauer für das EFS, Monate Median [95%-KI] <sup>2)</sup>	35,9 [30,1; 41,5]	41,8 [36,0; 42,2]
Ereignisse, n (%)	75 (46)	95 (62)
Progression/Rezidiv	43 (27)	51 (33)
Verstorben	12 (7)	18 (12)
Keine CR zu EoT	20 (12)	26 (17)
Zensiert, n (%)	87 (54)	59 (38)
Gründe	k. A.	k. A.

Studie ECHELON-2 Subgruppe Personen mit sALCL; CR durch IRF	A+CHP N = 162 <sup>1)</sup>	CHOP N = 154 <sup>1)</sup>
Ereignisfreie Zeit, Monate Median [95%-KI] min; max	48,2 [20,7; n. e.] 0,0; 60,1 <sup>3)</sup>	9,8 [5,8; 20,8] 0,1; 59,8 <sup>3)</sup>
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	0,58 [0,42; 0,79]; 0,0004	
<b>Ereignisfreies Überleben durch lokales Prüfpersonal (Datenschnitt: 25.09.2019)</b>		
Beobachtungsdauer für EFS, Monate Median [95%-KI] <sup>2)</sup>	41,4 [35,9; 44,9]	44,3 [41,9; 48,3]
Ereignisse, n (%)	70 (43)	91 (59)
Progression/Rezidiv	43 (27)	57 (37)
Verstorben	9 (6)	14 (9)
Keine CR zu EoT	18 (11)	20 (13)
Zensiert, n (%)	92 (57)	63 (41)
Gründe	k. A.	k. A.
Ereignisfreie Zeit, Monate Median [95%-KI] min; max	55,7 [27,2; n. e.] 0,0; 65,8 <sup>3)</sup>	12,2 [7,2; 32,0] 0,1; 66,3 <sup>3)</sup>
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert <sup>4)</sup>	0,59 [0,43; 0,81]; 0,0010	

<sup>1)</sup> ITT-Population der zulassungskonformen Subpopulation (sALCL-Population).

<sup>2)</sup> Die mediane Beobachtungsdauer wurde mittels Kaplan-Meier-Methode durch Tausch von Ereignis und Zensierung bestimmt.

<sup>3)</sup> Überlebenszeit einer zensierten Testperson.

<sup>4)</sup> Hazard Ratio (A+CHP vs. CHOP) und 95%-KI basierend auf Cox-Regressionsmodell. P-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test mit den Faktoren ALK+: ja/nein und dem IPI-Wert: 0–1/2–3/4–5 bei Randomisierung

Abkürzungen: A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CR: Vollständige Remission; EFS: Ereignisfreies Überleben; EoT: Behandlungsende; IPI: Internationaler prognostischer Index; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe; n. e.: nicht erreicht; sALCL: Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom

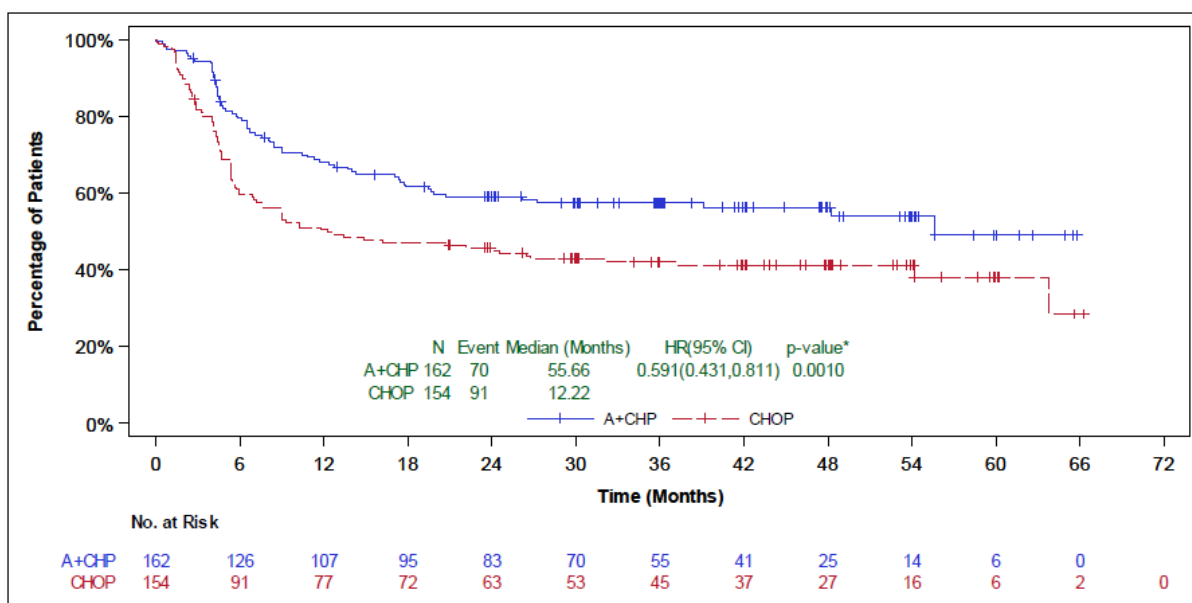


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für EFS bewertet durch lokales Prüfpersonal, zulassungskonforme Subpopulation der Studie ECHELON-2; Datenschnitt 25.09.2019

## Cheson-Kriterien

Tabelle 33: Revidierte Ansprechkriterien für maligne Lymphome gemäß Cheson et al. 2007

	Definition	(Lympho-)nodale Massen	Milz, Leber	Knochenmark
Komplette Remission (CR)	Verschwinden aller Krankheitserscheinungen	a) FDG-avid oder PET-positiv vor Therapie; Tumormasse jeder Größe, wenn PET-negativ b) Variabel FDG-avid oder PET-positiv, Regression zu normaler Größe im CT	Nicht tastbar, Läsionen sind verschwunden	Infiltration in wiederholter Biopsie verschwunden; wenn Morphologie intermediär, sollte die Immunhistochemie negativ sein
Partielle Remission (PR)	Regression der messbaren Krankheitsmanifestationen und keine neuen Läsionen	≥ 50 % Abnahme der SPD der 6 größten Läsionen, keine Zunahme der anderen Läsionen a) FDG-avid oder PET-positiv vor Therapie; eine oder mehrere PET-positiv an vorbekannten Lokalisationen b) Variabel FDG-avid oder PET-negativ; Regression im CT	≥ 50 % Abnahme der SPD-Läsionen; keine Größenzunahme von Leber und Milz	Irrelevant, wenn positiv vor Therapie; Zelltyp sollte spezifiziert werden
Stabile Erkrankung (SD)	Weder CR, PR oder PD	a) FDG-avid oder PET-positiv vor Therapie; PET-positiv an vorbekannten Lokalisationen der Erkrankung und keine neuen Läsionen im CT oder PET b) Variabel FDG-avid oder PET-positiv; keine Änderung der Läsionen im CT		
Rückfall oder progrediente Erkrankung (PD)	Jede neue Läsion oder Zunahme ≥ 50 % im Vergleich zum Nadir	Auftreten neuer Läsionen > 1,5 cm in jeder Achse, ≥ 50 % Zunahme der SPD mehr als einer Läsion oder ≥ 50 % Zunahme des längsten Durchmessers einer prä-existenten Läsion > 1 cm in der kurzen Achse; PET-positive Läsionen, wenn FDG-avides Lymphom oder PET-positiv vor Therapie	≥ 50 % Zunahme der SPD (Referenz: Nadir) oder neue Läsionen	Neue oder wiederkehrende Beteiligung

Abkürzungen: avid: mehrspeichernd; FDG: Fluordesoxyglucose; Nadir: Talsohle; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; SPD: Summe der Produktdiameter