

# Nutzenbewertung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden  
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.  
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Brentuximab Vedotin**

Datum der Veröffentlichung: 1. November 2016

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	5
Hintergrund.....	7
1 Einführung .....	8
2 Nutzenbewertung .....	9
2.1 Fragestellung.....	9
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	9
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	9
2.4 Studiencharakteristika .....	9
2.5 Endpunkte und statistische Methoden .....	18
2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtige Endpunkte .....	18
2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	21
2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz.....	23
2.5.4 Statistische Methoden .....	29
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	31
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation.....	31
2.6.2 Mortalität .....	35
2.6.3 Morbidität.....	36
2.6.4 Subgruppenanalysen.....	41
2.6.5 Sicherheit.....	41
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	47
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Brentuximab Vedotin .....	47
3.2 Design und Methodik der Studie SGN35-005 (AETHERA) .....	47
3.3 Wirksamkeit .....	49
3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit .....	50
3.4 Lebensqualität .....	50
3.5 Sicherheit.....	51
3.5.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit.....	51
4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	52
5 Zusammenfassung der Bewertung .....	53
Referenzen .....	54

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der Studie SGN35-005 (AETHERA) .....	10
Tabelle 2:	Protokolländerungen der Studie SGN35-005 (AETHERA) .....	14
Tabelle 3:	Charakterisierung der Intervention in SGN35-005 (AETHERA) .....	17
Tabelle 4:	In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte.....	18
Tabelle 5:	Verzerrungspotential der Studie SGN35-005 (AETHERA) auf Studienebene .....	21
Tabelle 6:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie SGN35-005 (AETHERA) .....	21
Tabelle 7:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität .....	23
Tabelle 8:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität .....	24
Tabelle 9:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit .....	28
Tabelle 10:	Analysepopulationen in Studie SGN35-005 (AETHERA) .....	31
Tabelle 11:	Allgemeine Angaben.....	31
Tabelle 12:	Behandlungsdauer und Behandlungszyklen.....	32
Tabelle 13:	Charakterisierung der Studienpopulation in SGN35-005 (AETHERA) zu Baseline – ITT-Population .....	32
Tabelle 14:	Stratifizierte Randomisierung der Studienpopulation in SGN35-005 (AETHERA) nach Faktoren – ITT-Population .....	34
Tabelle 15:	Nachfolgende Antitumor-Therapien (bei Krankheitsprogression) in Studie SGN35-005 (AETHERA).....	35
Tabelle 16:	Ergebnisse zum Gesamtüberleben in Studie SGN35-005 (AETHERA) – ITT-Population .....	36
Tabelle 17:	Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben (IRF-Bewertung) in Studie SGN35-005 (AETHERA) – ITT-Population.....	37
Tabelle 18:	Ergebnisse Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (TTBS) in Studie SGN35-005 (AETHERA) – ITT-Population .....	37
Tabelle 19:	Ergebnisse Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (TTAllo) in Studie SGN35-005 (AETHERA) – ITT-Population .....	38
Tabelle 20:	Rücklaufquote für EQ-5D-VAS in Studie SGN35-005 (AETHERA) – ITT-Population .....	38
Tabelle 21:	Zusammenfassung der Ergebnisse für EQ-5D-VAS in Studie SGN35-005 (AETHERA) – ITT-Population (ohne Imputation fehlender Werte) <sup>1)</sup> .....	39
Tabelle 22:	Zusammenfassung der Ergebnisse für EQ-5D-VAS in Studie SGN35-005 (AETHERA) – ITT-Population (mit Imputation fehlender Werte) <sup>1)</sup> .....	40
Tabelle 23:	Zusammenfassung der Ergebnisse für Hospitalisierung in Studie SGN35-005 (AETHERA) – ITT-Population.....	40
Tabelle 24:	Zusammenfassung der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse in Studie SGN35-005 (AETHERA) - Safety-Population .....	42

Tabelle 25:	Zusammenfassung der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse gemäß MedDRA Systemorganklasse und Preferred Term mit Inzidenz $\geq 10\%$ in Studie SGN35-005 (AETHERA) – Safety-Population.....	43
Tabelle 26:	Zusammenfassung der Ergebnisse für das Auftreten von peripherer Neuropathie gemäß MedDRA Systemorganklasse und Preferred Term in Studie SGN35-005 (AETHERA) – Safety-Population.....	44
Tabelle 27:	Zusammenfassung der Ergebnisse für periphere Neuropathie gemäß MedDRA Systemorganklasse und Preferred Term Grad 3 in Studie SGN35-005 (AETHERA) – Safety-Population.....	45
Tabelle 28:	Zusammenfassung der Ergebnisse für die Rückbildung peripherer Neuropathie gemäß MedDRA Systemorganklasse und Preferred Term in Studie SGN35-005 (AETHERA) – Safety-Population.....	46
Tabelle 29:	Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse .....	53

## Abkürzungsverzeichnis

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

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

## Hintergrund

Brentuximab Vedotin (ADCETRIS<sup>®</sup>) ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

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 10 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 11 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 25. Oktober 2016 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 22. Juli 2016 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 01. November 2016 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

# 1 Einführung

## Hodgkin-Lymphom

Das Hodgkin-Lymphom (HL) ist eine maligne Erkrankung des Lymphsystems. Zum Zeitpunkt der Diagnose werden bei ca. 70 % der Patienten schmerzlose Lymphknotenschwellungen festgestellt, welche vor allem am Hals, oberhalb des Schlüsselbeines, in den Achselhöhlen oder in den Leisten auftreten. Bei ca. einem Drittel der Erkrankten kommt es zu einer Lymphknotenschwellung hinter dem Brustbein. Begleitend treten bei etwa einem Drittel der Erkrankungen zusätzlich unspezifische Allgemeinsymptome wie Leistungsknick, Müdigkeit und Schwächegefühl auf. Insbesondere das Vorliegen oder Fehlen einer sogenannten B-Symptomatik (Fieber über 38° C, Nachtschweiß mit Wäschewechsel und ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10 % des Körpergewichtes innerhalb von 6 Monaten) hat direkten Einfluss auf die Stadieneinteilung. Je nach Befallsmuster kann z. B. bei mediastinalen Lymphknotenschwellungen Reizhusten auftreten. Organbeteiligungen können u. a. in Form einer Hepatomegalie oder Splenomegalie, ein Befall des Knochenmarks mit Veränderungen des Blutbildes, neurologischen oder endokrinen Störungen einhergehen [5,6].

Die histologische Klassifikation des HL erfolgt nach der WHO-Klassifikation: [6]

- I. Nodulär, lymphozyten-prädominantes HL (ca. 5 % der Fälle)
- II. Klassisches HL (95 % der Fälle), unterteilt in vier Subtypen:
  - a. Nodulär-sklerosierend (65 % der Fälle)
  - b. Mischtyp (25 % der Fälle)
  - c. lymphozytenreich (4 % der Fälle)
  - d. lymphozytenarm (1 % der Fälle).

Alle Subtypen weisen Tumorzellen mit ähnlichem klinischen Verhalten und weitgehend übereinstimmendem Phänotyp (CD30+, CD20+, CD15+, EBV-/+ , CD20-/+ , J-Kette) auf. Die histologische Diagnostik wird mittels Biopsie eines ganzen Lymphknotens oder eines anderen primär befallenen Organs durchgeführt. Die primäre histologische Diagnose sollte zusätzlich durch einen Referenzpathologen bestätigt werden.

## Brentuximab Vedotin

Brentuximab Vedotin (ADCETRIS<sup>®</sup>) ist ein Wirkstoff bestehend aus einem monoklonalen CD30-Antikörper, der an ein zytotoxisches Molekül (Monomethylauristatin E) gebunden ist. Das Monomethylauristatin E wird vom monoklonalen Antikörper in die CD30-positiven Krebszellen geschleust, das dort die Zellteilung unterbindet, was das Absterben der Krebszellen herbeiführt [2].

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Fragestellung

Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

Erwachsene Patienten mit CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT).

### 2.2 Zulassungsbegründende Studien

SGN35-005 (AETHERA). A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT).

### 2.3 Liste der verwendeten Quellen

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

- Herstellerdossier zu Brentuximab Vedotin vom 21.07.2016 [12]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Dokumente des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie SGN35-005 (AETHERA) [9,10]
- Publikationen: Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385(9980):1853-62 [8]

### 2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Brentuximab Vedotin basieren auf der Zulassungsstudie SGN35-005 (AETHERA). Entsprechend der Zulassung werden in der vorliegenden Nutzenbewertung diejenigen Patienten fokussiert, die das gesamte Indikationsgebiet zu Brentuximab Vedotin abbilden. Die vom pU im Nutzendossier dargestellte Teilpopulation der Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren wird nicht separat berücksichtigt, da diese Teilpopulation lediglich eine enger gefasste Patientengruppe, nicht jedoch die gesamte Population des Anwendungsgebietes umfasst und der Nachweis einer Effektmodifikation dieser

Risikofaktoren im Sinne einer Subgruppe nicht erbracht wurde. Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 1 bis Tabelle 3 charakterisiert.

*Tabelle 1: Charakterisierung der Studie SGN35-005 (AETHERA)*

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p>Prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximab Vedotin und Best Supportive Care (BSC) im Vergleich zu Placebo und BSC zur Behandlung von Patienten mit Hodgkin-Lymphom (HL) und Progressionsrisiko nach autologer Stammzelltransplantation (ASCT)</p> <p>Patienten, die in den letzten 30–45 Tagen eine ASCT erhalten haben, wurden in einem Verhältnis von 1:1 der Verum- und Vergleichsgruppe zugeteilt.</p> <p>Die Randomisierung wurde stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Refraktär/rezidivierendem Krankheitsstatus nach Standard-Erstlinien-Chemotherapie oder kombinierter Chemo-Strahlentherapie <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jegliches refraktäres HL</li> <li>○ HL-Rezidiv &lt; 12 Monate nach Ende einer Standard-Erstlinien-Chemotherapie oder kombinierten Chemo-Strahlentherapie</li> <li>○ HL-Rezidiv ≥ 12 Monate nach Ende einer Standard-Erstlinien-Chemotherapie oder kombinierten Chemo-Strahlentherapie</li> </ul> </li> <li>• Bestes klinisches Ansprechen nach einer Salvage-Therapie vor einer ASCT gemäß überarbeiteter Response-Kriterien für maligne Lymphome (Cheson 2007, [1]): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vollständiges Ansprechen (CR)</li> <li>○ Partielles Ansprechen (PR)</li> <li>○ Krankheitsstabilisierung (StD)</li> </ul> </li> </ul> <p>Interimsanalysen und Sensitivitätsanalysen waren für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) sowie für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben (OS) geplant. Im Rahmen der Interimsanalyse war für das PFS eine Bewertung durch ein unabhängiges Prüfkomitee (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) vorgesehen, wenn 50 % der kalkulierten PFS-Ereignisse (d. h. 101 Ereignisse) beobachtet wurden.</p> <p>Für das Gesamtüberleben ist eine Nachbeobachtung mit einem Zeitrahmen von ca. 10 Jahren vorgesehen [11].</p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit HL, die innerhalb der letzten 30–45 Tage eine ASCT erhielten</li> <li>• Patienten mit hohem Risiko für Krankheitsprogression nach einer ASCT, gekennzeichnet durch mindestens eines der folgenden Kriterien; Patienten, die ihre Erstlinientherapie nicht aufgrund von Krankheitsprogression vorzeitig abbrechen, werden nicht als hoch riskant betrachtet. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anamnese eines refraktären HL (definiert als Patienten, bei denen es nach Standard-Erstlinien-Chemotherapie oder kombinierter Chemo-Strahlentherapie zu einer Progression kam oder keine Komplettremission erreicht wurde)</li> <li>○ Rezidivierendes oder progressives HL &lt; 12 Monate nach Ende der Standard-Erstlinien-Chemotherapie oder kombinierter Chemo-Strahlentherapie</li> <li>○ Extranodalbefall zum Zeitpunkt des Rezidivs vor der ASCT (einschließlich extranodaler Ausbreitung der Knotenmassen in benachbarte lebenswichtige Organe)</li> </ul> </li> <li>• Histologisch bestätigtes, klassisches HL, noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom (NLPHL) ausgeschlossen</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung						
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> Jahre alt</li> <li>• ECOG-Performance-Status 0 oder 1</li> <li>• Folgende Baseline-Laborwerte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absolute Neutrophilenzahl (ANC) <math>\geq 1.000/\mu\text{l}</math></li> <li>○ Thrombozyten <math>\geq 50.000/\mu\text{l}</math> (ohne Unterstützung)</li> <li>○ Bilirubin <math>\leq 1,5</math>-fache der oberen Normgrenze (ULN) oder <math>\leq 3</math>-fache der ULN bei Patienten mit Morbus Gilbert-Meulengracht</li> <li>○ Serumkreatinin <math>\leq 1,5</math>-fache der ULN</li> <li>○ Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) <math>\leq 2,5</math>-fache der ULN</li> </ul> </li> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Serum- oder Urin-<math>\beta</math>-hCG-Schwangerschaftstest innerhalb der letzten 7 Tage vor der ersten Dosis SGN-35 (Brentuximab Vedotin) aufweisen. Frauen mit <math>&gt; 1</math> Jahr in der Menopause oder Z. n. bilateraler Tubenligatur oder Hysterektomie gelten als nicht-gebärfähige Frauen.</li> <li>• Gebärfähige Frauen und Männer mit gebärfähigen Partnern erklären sich bereit, eine effektive kontrazeptive Methode während der Studiendauer und für 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation anzuwenden.</li> <li>• Eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters muss vorliegen.</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Behandlung mit Brentuximab Vedotin</li> <li>• Vorherige allogene Transplantation</li> <li>• Patienten, bei denen direkt vor der ASCT bestes klinisches Ansprechen bei Progression durch eine Salvage-Therapie bestimmt wurde</li> <li>• Vorgeschichte einer anderen primären malignen Erkrankung, die nicht seit mindestens 3 Jahren in Remission ist (von dieser 3-Jahresgrenze ausgenommen sind: nicht-melanomartiger Hautkrebs, vollständig exzidiertes Melanom in situ (Stadium 0), kurativ behandeltes lokalisiertes Prostatakarzinom, Zervixkarzinom in situ (Biopsie) oder squamöse intraepitheliale Läsion (PAP-Abstrich))</li> <li>• Bekannte Hirn-/Hirnhauterkrankung, einschließlich Vorgeschichte einer progredienten multifokalen Leukoenzephalopathie (PML)</li> <li>• Aktive Infektion (<math>\geq</math> Grad 3) innerhalb 1 Woche vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation</li> <li>• Post-ASCT oder gegenwärtige Therapie mit anderen systemischen anti-neoplastischen Arzneimitteln oder Prüfpräparaten</li> <li>• Schwangere oder stillende Frauen</li> <li>• Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber einem Hilfsstoff der Medikamentenrezeptur</li> <li>• Patienten mit Demenz oder verändertem mentalen Status mit Beeinträchtigung des Verständnisses und Wiedergabe der Einverständniserklärung</li> </ul>						
Intervention und Zahl der Patienten	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%; text-align: left; padding: 5px;"><b>Brentuximab Vedotin + BSC</b></th> <th style="width: 50%; text-align: left; padding: 5px;"><b>Placebo + BSC</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px;">1,8 mg/kg i.v. Infusion 30 Min. in einem 21-Tage-Zyklus, bis max. 16 Zyklen</td> <td style="padding: 5px;">Einnahme wie Prüfintervention</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">N=165</td> <td style="padding: 5px;">N=164</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center; margin-top: 5px;">Patienten erhielten ambulant Brentuximab Vedotin oder Placebo als intravenöse Infusion</p>	<b>Brentuximab Vedotin + BSC</b>	<b>Placebo + BSC</b>	1,8 mg/kg i.v. Infusion 30 Min. in einem 21-Tage-Zyklus, bis max. 16 Zyklen	Einnahme wie Prüfintervention	N=165	N=164
<b>Brentuximab Vedotin + BSC</b>	<b>Placebo + BSC</b>						
1,8 mg/kg i.v. Infusion 30 Min. in einem 21-Tage-Zyklus, bis max. 16 Zyklen	Einnahme wie Prüfintervention						
N=165	N=164						

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>über 30 Minuten alle 21 Tage für maximal 16 Zyklen (entspricht ca. 1 Jahr Behandlung) oder bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression.</p> <p>Es wurden 377 Patienten für die Studie gescreent. Davon sind 329 Patienten in die Studie aufgenommen und randomisiert worden. 165 Patienten wurden dem Interventionsarm Brentuximab Vedotin + BSC und 164 Patienten dem Kontrollarm Placebo + BSC zugeordnet. Zwei Patienten des Kontrollarms zogen ihre Teilnahme vor der ersten Verabreichung der Studienbehandlung zurück. Zwei weitere Patienten des Kontrollarms erhielten irrtümlich eine Dosis Brentuximab Vedotin.</p> <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts der primären Wirksamkeitsanalysen (18. August 2014) verblieben 251 (76 %) Patienten für die Nachbeobachtung, 122/165 Patienten (74 %) im Brentuximab-Vedotin-Arm und 129/164 Patienten (79 %) im Placebo-Arm. Insgesamt beendeten 159 Patienten (48 %) 16 Zyklen der Studienbehandlung, 78 Patienten (47 %) im Interventionsarm, 81 Patienten (49 %) im Kontrollarm.</p> <p>Bei Fortschreiten der Erkrankung (Krankheitsprogression) konnte die Entblindung der Patienten aufgehoben werden und die Patienten konnten auf eine neue Antitumor-Therapie wechseln (Cross-over). In Ländern, in denen Brentuximab Vedotin nicht kommerziell erhältlich war, wurde nur Patienten des Placebo-Arms ein Wechsel auf Brentuximab Vedotin angeboten. Insgesamt 136 Patienten (41 %) erhielten nachfolgend eine neue Antitumor-Therapie nach Krankheitsprogression. Im Brentuximab-Vedotin-Arm waren es 51 Patienten (31 %) und im Placebo-Arm 85 Patienten (52 %), die eine neue Therapie begannen.</p>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><b>Studiendauer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienbeginn: 06. April 2010 (Einschluss des ersten Patienten)</li> <li>• Fertigstellung der Studie: 18. August 2014 (letzter Patient für die Primäranalyse beurteilt)</li> <li>• Langzeit-Nachbeobachtung: laufend (geplantes Ende der Nachbeobachtung April 2020 [11])</li> </ul> <p><b>Studienphasen<sup>1)</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Run-in: 1 Woche</li> <li>• Behandlung: ca. 12 Monate (16 Zyklen a 21 Tage)</li> <li>• Nachbeobachtung: 12 Monate (Endpunkte PFS, TTBS, TTAlo, EQ-5D-VAS, MRU: Hospitalisierung)</li> <li>• Langzeit-Nachbeobachtung: Überlebensstatus (OS) – 10 Jahre nach Behandlungsbeginn des ersten Patienten; Krankheitsstatus (PFS) – bis Studienende, ca. 4 Jahre</li> </ul> <p><b>Bisherige Datenschnitte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interimsanalyse 8. Oktober 2012 (Auswertung bei 50 % der ursprünglich geplanten PFS-Ereignisse)</li> <li>• Primäre Datenanalyse 18. August 2014, 1. Interimsanalyse Overall Survival (Analyse erfolgte, als alle geplanten radiologischen Untersuchungen zur Krankheitsprogression abgeschlossen waren)</li> <li>• Zusätzliche Datenauswertung in der Langzeit-Nachbeobachtung 14. Oktober 2015 (Datenschnitt Dossier des pU), 2. Interimsanalyse Overall Survival</li> </ul> <p><b>Ort der Durchführung</b></p> <p>Die Studie wurde in 78 Zentren in 13 Ländern durchgeführt: Bulgarien (N=2), Deutschland (N=1), Frankreich (N=4), Italien (N=3), Polen (N=9), Rumänien (N=3), Russische Föderation (N=11), Serbien (N=2), Spanien (N=5), Tschechische Republik (N=3), Ungarn (N=4), USA (N=28), Vereinigtes Königreich (N=2).</p>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>A priori definierte Endpunkte</b></p> <p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival, PFS)</li> </ul> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)</li> <li>• Bestimmung der Häufigkeit von anti-therapeutischen Antikörpern (ATA)</li> </ul> <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (Medical Resource Utilisation, MRU)</li> <li>• Lebensqualität mittels PRO-Instrument European Quality of Life 5-Dimensional (EQ-5D)</li> </ul> <p><u>Sicherheit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad NCI CTCAE Version 4.0, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, (Studien-) behandlungsbedingte und nicht bedingte unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Laborparameter</li> <li>• Bestimmung der Inzidenz von anti-therapeutischen Antikörpern (ATA)</li> </ul> <p><u>Post-hoc definierte, für das Dossier ausgewertete Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur Tumorprogression (TTP)</li> <li>• Zeit bis zum Therapieversagen (TTTF)</li> <li>• Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (TTNT)</li> <li>• Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (TTBS)</li> <li>• Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (TTAllo)</li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p>Subgruppenanalysen wurden a priori für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben und im Rahmen der Interimsanalyse für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (&lt; 45, ≥ 45 Jahre, 18 bis &lt; 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)</li> <li>• Geschlecht (Männer, Frauen)</li> <li>• Gewicht zu Studienbeginn (≤ 100, &gt; 100 kg)</li> <li>• Region (Nordamerika vs. Rest der Welt; Nordamerika vs. Europa, vs. andere (Russland und Serbien))</li> <li>• ECOG-Status zu Studienbeginn (0,1)</li> <li>• Anzahl Behandlungen (Erstlinientherapie und Salvage-Chemotherapie) vor ASCT (2, &gt; 2)</li> <li>• FDG-PET-Status vor ASCT (positiv, negativ)</li> <li>• B-Symptomatik nach Therapieversagen (ja, nein)</li> <li>• Extranodalbefall zum Zeitpunkt des Rezidivs vor ASCT (ja, nein)</li> <li>• Bestätigte negative/positive ATA zu Studienbeginn und nach Studienbeginn negativ, kurzzeitig positiv oder durchgehend positiv</li> <li>• Refraktärer/rezidivierender Krankheitsstatus nach Abschluss einer Standard-Erstlinien-Chemotherapie oder kombinierter Chemo-Strahlentherapie (refraktäres HL, rezidivierendes HL &lt; 12 Monate, rezidivierendes HL ≥ 12 Monate)</li> <li>• Bestes klinisches Ansprechen gemäß überarbeiteter Response-Kriterien für maligne Lymphome (Cheson 2007, [1]) nach einer Salvage-Therapie vor einer ASCT (CR, PR, StD)</li> </ul>

<sup>1)</sup> Bei Patienten, die die Studienbehandlung vor den geplanten 16 Behandlungszyklen aus anderweitigen Gründen als einer Krankheitsprogression abbrechen, erfolgen regelmäßige Visiten im Rahmen der Langzeitbeobachtung im Abstand von drei Monaten bis Monat 24, danach alle sechs Monate bis Studienabschluss. Diese umfasst alle notwendigen Untersuchungen, wie z. B. Lymphombeurteilungen, die Durchführung von CT-Scans, usw.

Abkürzungen: ALT: Alaninaminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; AST: Aspartataminotransferase; ATA: Anti-therapeutische Antikörper; BSC: Best Supportive Care; CR: Vollständiges Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimensional; FDG-PET: Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie; HL: Hodgkin-Lymphom; HR: Hazard Ratio; IDMC: Independent Data Monitoring Committee; MRU: Inanspruchnahme medizinischer Leistungen; N: Anzahl Patienten; NCI: National Cancer Institute; NPLHL: Noduläres lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PML: Progrediente multifokale Leukoenzephalopathie; PR: Partielles Ansprechen; PRO: Patient-reported Outcome; StD: Krankheitsstabilisierung; TTAlo: Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation; TTBS: Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen; TTNT: Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung; TTP: Zeit bis zur Tumorprogression; TTTF: Zeit bis zum Therapieversagen; ULN: Obere Normgrenze

## Protokolländerungen

Im Verlauf der Studie SGN35-005 (AETHERA) wurde die ursprüngliche Version des Studienprotokolls vom 21.04.2009 sieben Änderungen unterzogen. Eine Übersicht über die wesentlichen Protokolländerungen gibt die nachfolgende Tabelle.

Tabelle 2: Protokolländerungen der Studie SGN35-005 (AETHERA)

Protokollversion	Änderungen
<b>Amendment 1 vom 21.10.2009</b>	<p><b>Anzahl eingeschlossener Patienten: 0</b></p> <p><u>Wesentliche Protokolländerungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhöhung der Stichprobengröße auf 322 Patienten und ca. 202 PFS-Ereignisse (Progression oder Tod jedweder Ursache), um eine HR von 0,667 zugunsten von Brentuximab Vedotin nachzuweisen, was äquivalent ist mit einem Anstieg des medianen PFS um sechs Monate</li> <li>• Beurteilung des primären Endpunktes PFS durch ein unabhängiges Prüfungsausschuss (Independent Review Facility, IRF)</li> <li>• Die Lymphom-Beurteilung erfolgt zu jedem Zyklus der Behandlung und alle drei Monate in der Nachbeobachtungszeit bis zum 24. Monat und dann alle sechs Monate bis zur Krankheitsprogression oder Studienabschluss. Die Bewertung erfolgt anhand der aktualisierten Response-Kriterien für maligne Lymphome (Cheson 2007) [1].</li> <li>• Festlegung der Durchführung einer höheren Anzahl von Computertomographie-(CT)-Scans, um den primären Endpunkt PFS besser beurteilen zu können. Die CT-Scans wurden zu Studienbeginn und in den Monaten 3, 6, 9, 12, 18 und 24 nach Verabreichung der ersten Dosis der Studienbehandlung durchgeführt. Ein Scan wird ebenfalls zum Ende der Studienbehandlung oder zum Zeitpunkt klinischer Progression ausgeführt.</li> <li>• Randomisierung nach Stratifizierungsfaktor: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bestes klinisches Ansprechen auf eine vorangegangene Salvage-Chemotherapie (anhand Prüfarztbeurteilung: vollständiges Ansprechen, partielles Ansprechen, Krankheitsstabilisierung) mit der Zielstellung, Patienten mit unterschiedlichem klinischen Ansprechen auf diese gleich zwischen den zwei Behandlungsarmen zu verteilen.</li> </ul> </li> <li>• PET-Scan nach Ende der Salvage-Chemotherapie und vor ASCT.</li> <li>• Einschluss von Patienten <math>\geq 18</math> Jahre, da Patienten zwischen 12 und 18 Jahren nur einen geringen Anteil der Studienpopulation ausmachen.</li> <li>• Um sicherzustellen, dass keine Patienten mit aktuell fortschreitender Erkrankung in die Studie eingeschlossen werden, Aufnahme des folgenden Ausschlusskriteriums: Patienten, die als bestes klinisches Ansprechen auf die Salvage-Chemotherapie unmittelbar vor der ASCT eine Progression aufweisen.</li> <li>• Spezifizierung des Terms Krankheitsprogression (z. B. Gehirnmastasen) im Rahmen der Berichtspflicht von unerwünschten Ereignissen</li> </ul>

Dossierbewertung für Orphan Drugs

**Brentuximab Vedotin**

Protokollversion	Änderungen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung des Modified Total Neuropathy Score (mTNS) und des EORTC-Fragebogens zur Lebensqualität einer Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie (CIPN-20)<sup>1)</sup> zum Zeitpunkt des Screenings/Baseline wurde ergänzt, da viele Patienten bereits existierende Anzeichen einer Neuropathie aufgrund früherer neurotoxischer Chemotherapie aufweisen.</li> </ul>
<b>Amendment 2 vom 16.08.2010</b>	<p><b>Anzahl eingeschlossener Patienten: 17</b></p> <p><u>Wesentliche Protokolländerungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufnahme eines zusätzlichen Studienziels und zweier zusätzlicher Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Studienziel</u> Beurteilung der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (MRU) und Ermittlung von Nutzwerten mittels des Fragebogens EQ-5D</li> <li>○ <u>Endpunkte</u> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inanspruchnahme medizinischer Leistungen gemessen als Anzahl der Arztkontakte</li> <li>2. Messung der Lebensqualität anhand des EQ-5D-Fragebogens</li> </ol> </li> </ul> </li> <li>• Dosismodifikation für verbesserte Patientensicherheit: In die Studie aufgenommene Patienten mit peripherer Neuropathie Grad 2 erhalten die reduzierte Dosis von 1,2 mg/kg.</li> <li>• Dosismodifikation zur Minimierung zusätzlich auftretender oder Verschlechterung von Neuropathie-Ereignissen: Behandlungsunterbrechung bei Patienten mit therapiebedingter Neuropathie vom Grad 2, bis sich die Toxizität auf <math>\leq</math> Grad 1 oder auf den Ausgangswert bei Studienbeginn verbessert hat, anschließend Wiederaufnahme der Therapie mit Dosisreduktion auf 1,2 mg/kg.</li> <li>• Verlängerung des Follow-up-Zeitraums über 30 Tage hinaus bei peripherer Neuropathie und anderen unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse für eine bessere Charakterisierung von behandlungsbezogenen Ereignissen.</li> <li>• Anpassung der Definition von Hochrisikopatienten: Patienten, die eine geplante Erstlinientherapie nicht wegen Krankheitsprogression abbrechen, gelten nicht als Hochrisikopatienten.</li> <li>• Anpassung des Einschlusskriteriums Patientenpopulation: Patienten mit histologisch gesichertem, klassischem HL werden eingeschlossen. Patienten mit einem NLPHL, welches einen seltenen Subtyp des HL darstellt, werden nicht in die Studie aufgenommen.</li> </ul>
<b>Amendment 3 vom 03.10.2011</b>	<p><b>Anzahl eingeschlossener Patienten: 186</b></p> <p><u>Wesentliche Protokolländerungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anpassung des Ausschlusskriteriums bekannte Hirn-/Hirnhauterkrankung um Patienten mit progredienter multifokaler Leukenzephalopathie (PML) in der Vorgeschichte, um sicherzustellen, dass Patienten mit PML-Vorgeschichte kein Brentuximab Vedotin erhalten. Zudem wurde ein Abschnitt mit Informationen über Anzeichen und Symptome von PML ergänzt.</li> </ul>
<b>Amendment 4 vom 29.11.2011</b>	<p><b>Anzahl eingeschlossener Patienten: 206</b></p> <p><u>Wesentliche Protokolländerungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überarbeitung des Abschnitts zur CT-Durchführung.</li> <li>• Sicherstellung, dass nach dem CT nach 24 Monaten jedes weitere CT entsprechend dem derzeitigen Versorgungsstandard zur zentralen Prüfung</li> </ul>

Protokollversion	Änderungen
	<p>übermittelt wird.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bei Patienten, die die Studienbehandlung vor den geplanten 16 Behandlungszyklen aus anderweitigen Gründen als einer Krankheitsprogression abbrechen, erfolgen regelmäßige Visiten im Rahmen der Langzeitbeobachtung im Abstand von drei Monaten bis Monat 24, danach alle sechs Monate bis Studienabschluss. Diese umfasst alle notwendigen Untersuchungen, wie z. B. Lymphombeurteilungen, die Durchführung von CT-Scans, usw.</li> </ul>
<b>Amendment 5 vom 07.06.2012</b>	<p><b>Anzahl eingeschlossener Patienten: 290</b></p> <p><u>Wesentliche Protokolländerungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die Vorgehensweise bei der Entblindung in Notfallsituationen wurde dahingehend angepasst, um Prüfern die für die Behandlung benötigten Zuordnungsinformationen (aus Sicherheitsgründen oder für die klinische Entscheidung) direkt durch das IWRS zugänglich zu machen, ohne zuvor den Sponsor zu kontaktieren. Die Änderung erfolgte für eine bessere Ausrichtung gemäß den Empfehlungen der EMA-GCP-Arbeitsgruppe und der Clinical Trial Facilitation Group.</li> </ul>
<b>Amendment 6 vom 13.12.2013</b>	<p><b>Anzahl eingeschlossener Patienten: 329</b></p> <p><u>Wesentliche Protokolländerungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Der Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse wurde verändert. Es wurde festgelegt, dass die Wirksamkeitsanalyse erfolgt, wenn alle geplanten radiologischen Beurteilungen zur Krankheitsprogression abgeschlossen sind. Zu diesem Zeitpunkt wären ca. 161 prognostizierte Ereignisse bei einer Power von 73 % erforderlich, um ein HR von 0,667 unter Anwendung eines Log-Rank-Tests und eines einseitigen Signifikanzniveaus von 0,025 nachzuweisen. Diese Anpassung erfolgte aufgrund der Einschätzung des Sponsors, dass die ursprünglich geplanten 202 Ereignisse im Rahmen der Studie mit großer Wahrscheinlichkeit nicht beobachtet würden.</li> </ul>
<b>Amendment 7<sup>2)</sup> vom 30.09.2015</b>	<p><b>Anzahl eingeschlossener Patienten: 329</b></p> <p><u>Wesentliche Protokolländerungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Überleben, Krankheitsstatus, Initiierung alternativer Behandlungsformen für Lymphome sowie die Beurteilung unerwünschter Ereignisse peripherer Neuropathie und sekundärer Neoplasien können durch Telefonanruf anstelle eines Klinikbesuchs erfolgen.</li> <li>Krankheitsprogression wird nicht länger durch IRF erhoben.</li> <li>Die Studie wird erwartungsgemäß 10 Jahre, nachdem dem ersten Patienten die erste Studienmedikation verabreicht wurde, geschlossen.</li> <li>Spezielle unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (d. h. periphere Neuropathie und sekundäre Malignität) können bis zur vollständigen Rückbildung, zur Rückbildung auf Baseline-Niveau oder Studienende nachverfolgt werden.</li> <li>Die Zusammenfassungen der 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8- und 10-Jahres Gesamtüberlebensraten werden zur Verfügung gestellt, sobald diese verfügbar sind.</li> </ul>

<sup>1)</sup> Der CIPN-20 wurde nur zu Baseline abgefragt.

<sup>2)</sup> Die Protokolländerung 7 erfolgte nach Erscheinen des Clinical Study Report der Studie SGN35-005 (AETHERA) vom 08.12.2014.

Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; CIPN: Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie; CT: Computertomographie; EMA: European Medicines Agency; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimensional; GCP: Good Clinical Practice; HL: Hodgkin-Lymphom; HR: Hazard Ratio; IRF: Independent Review Facility; IWRS: Interactive Web Response System; MRU: Inanspruchnahme medizinischer Leistungen; mTNS: Modified Total Neuropathy Score; NLPHL: Noduläres lymphozyten-prädominantes Hodgkin-Lymphom; PET: Positronenemissionstomographie; PFS: Progressionsfreies Überleben; PML: Progrediente multifokale Leukenzephalopathie

*Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in SGN35-005 (AETHERA)*

Intervention	Kontrolle
<p>Brentuximab Vedotin + BSC: Brentuximab Vedotin 1,8 mg/kg am Tag 1 i.v. Infusion, 30 Min. in einem 21-Tage-Zyklus, für maximal 16 Zyklen.</p> <p>Brentuximab Vedotin steht als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung zur Verfügung (weißer bis cremefarbener Kuchen oder Pulver). Die Einweg-Durchstechflasche enthielt Brentuximab Vedotin, Trehalose, Natriumcitrat und Polysorbat 80.</p> <p>Die Dosierung für jeden Patienten wurde auf Basis des Gewichts berechnet. Eine Adjustierung der Dosierung erfolgte für Patienten, bei denen eine Veränderung des Gewichts von <math>\geq 10\%</math> im Verlauf der Studie eintrat. Bei Patienten mit einem Gewicht über 100 kg wurde für die Dosisberechnung der Wert von 100 kg verwendet.</p> <p>Eine Dosisreduktion auf 1,2 mg/kg wurde in Abhängigkeit von Art und Schwere der Toxizität gewährt.<sup>1)</sup> Eine Dosisreduktion auf 1,2 mg/kg erfolgte ebenfalls für neu in die Studie aufgenommene Patienten mit peripherer Neuropathie vom Grad 2 (vgl. Protokoll-Amendment 2).</p> <p>Der Beginn des nächsten Zyklus konnte um bis zu 3 Wochen verschoben werden, wenn dies für die Genesung des Patienten aufgrund behandlungsassoziiertes Toxizität durch den vorangegangenen Zyklus erforderlich war. Verzögerungen &gt; 3 Wochen (ohne Genehmigung durch den Sponsor) waren nicht gestattet.</p> <p>Die Studienmedikation wurde am Studienzentrum vom Prüfarzt verabreicht, unter Einhaltung und Gewährleistung des Behandlungsschemas.</p>	<p>Einnahme, Aussehen und Verpackung wie Prüfintervention.</p> <p>Die Einweg-Durchstechflasche Placebo enthielt Trehalose, Natriumcitrat und Polysorbat 80.</p>
<p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b></p> <p>Keine andere Krebs-Behandlung während der Behandlungszeit, einschließlich Chemotherapie, Prüfpräparate, Bestrahlung, Biomodulatoren, Hormontherapie oder Immuntherapie. Eine Strahlentherapie musste vor ASCT abgeschlossen sein oder mindestens 1 Woche vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienbehandlung.</p> <p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b></p> <p>Nach ASCT Infektionsprophylaxe gegen Herpes-simplex-Virus, Varicella-zoster-Virus und PCP<sup>2)</sup></p>	

<sup>1)</sup> vgl. dazu auch Fachinformation ADCETRIS Stand 06.2016, Kap. 4.2. [13]

<sup>2)</sup> Leitliniengemäß erhielten alle Studienteilnehmer eine PCP-Prophylaxe zum Zeitpunkt des Engraftment (oder zum Zeitpunkt der ersten Studienmedikation) für mindestens 6 Monate nach ASCT

Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; BSC: Best Supportive Care; PCP: Pneumocystis-jirovecii-Lungenentzündung

## 2.5 Endpunkte und statistische Methoden

### 2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende vom pU als patientenrelevant eingestuften Endpunkte als bewertungsrelevant berücksichtigt:

Tabelle 4: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Gesamtüberleben (OS)	Mortalität	●	●
Progressionsfreies Überleben (PFS) <sup>1)</sup>	Morbidität	●	○
Zeit bis zur Tumorprogression (TTP)		●	-
Zeit bis zum Therapieversagen (TTTF)		●	-
Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (TTNT)		●	-
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (TTBS)		●	●
Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (TTAllo)		●	●
EQ-5D-VAS <sup>2)</sup>		●	●
Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (MRU) <sup>3)</sup>		●	-
EQ-5D-TTO-Index-Score	Lebensqualität	●	-
Unerwünschte Ereignisse (UE)	Sicherheit <sup>4)</sup>	●	●
In Zusammenhang mit der Behandlung stehende unerwünschte Ereignisse		●	-
Unerwünschte Ereignisse NCI CTCAE Grad $\geq 3$		●	●
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)		●	●
In Zusammenhang mit der Behandlung stehende schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		●	-
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse		●	●
Häufige unerwünschte Ereignisse ( $\geq 10\%$ ), UE von besonderem Interesse		●	●

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

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

- Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft und nicht in der Nutzenbewertung dargestellt.

<sup>1)</sup> Der Endpunkt PFS ist primärer Endpunkt der Studie SGN35-005 (AETHERA). Aufgrund dessen werden die Ergebnisse des Endpunktes in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

<sup>2)</sup> Für die Nutzenbewertung werden die Werte der VAS-Skala des EQ-5D als bewertungsrelevant angesehen. Die Skala spiegelt die generelle selbsteingeschätzte Morbidität des Patienten wider und wird somit diesem Endpunkt und nicht dem Bereich Lebensqualität zugeordnet.

<sup>3)</sup> Der Endpunkt MRU ist ein kombinierter Endpunkt (Auftreten von Hospitalisierungen, Auftreten ambulanter Arztbesuche, Auftreten Ausfalltage) und wird als nicht patientenrelevant eingestuft. In einer Zusatzauswertung stellt der pU Daten für das Auftreten von Hospitalisierungen zur Verfügung, die als bewertungsrelevant erachtet werden und daher als einzelner Endpunkt dargestellt werden.

<sup>4)</sup> Anzahl Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis in der genannten Kategorie.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5-Dimensional Visual Analogue Scale; EQ-5D-TTO-Index-Score: European Quality of Life 5-Dimensional Time trade-off Index Score; MRU: Inanspruchnahme medizinischer Leistungen; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressions-freies Überleben; TTAlo: Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation; TTBS: Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen; TTNF: Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung; TTP: Zeit bis zur Progression; TTTF: Zeit bis zum Therapieversagen; UE: Unerwünschte Ereignisse

Abweichend von der Einschätzung des pU werden einige für die Nutzenbewertung dargelegte Endpunkte als nicht bewertungsrelevant eingestuft:

#### Progressionsfreies Überleben

- Der Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) wurde in der Studie SGN35-005 (AETHERA) als primärer Endpunkt erhoben. Eine Beurteilung des Krankheitsstatus (komplette Remission, partielle Remission oder stabile Erkrankung) wurde durch ein unabhängiges Prüfkomitee und gemäß den Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma nach Cheson et al. (2007) [1] vorgenommen. Dabei wurden insbesondere CT-Scans von Brust, Bauch und Becken herangezogen, wenn klinisch indiziert auch Biopsien. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde zusätzlich zur radiologischen Untersuchung und Biopsiebefunden die Lymphomprogression klinisch durch den Prüfarzt beurteilt.
- Die Bewertung des Endpunktes erfolgte vorwiegend mittels radiologischer Diagnostik. Somit werden fast ausschließlich morphologische bildgebende Merkmale des Tumorausmaßes bzw. -wachstums erfasst. Die vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik bleibt dabei jedoch unberücksichtigt und es lassen sich keine direkten Auswirkungen auf den Patienten ableiten. Um anhand der PFS-Ergebnisse konkrete Aussagen zum Fortschreiten der Erkrankung zu treffen, ist die Validität des PFS als Surrogatparameter für entsprechende Endpunkte vorausgesetzt.
- Als Begründung für die Validität und Patientenrelevanz führt der pU in seinem Nutzendossier ergänzend an, der Endpunkt sei von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als patientenrelevant angesehen und würde zur Evaluation von antineoplastischen Mitteln verwendet. In diesem Zusammenhang ist zu unterstreichen, dass die European Medicines Agency (EMA) die Möglichkeit, das PFS als primären Endpunkt zu erheben, nur unter bestimmten Voraussetzungen akzeptiert. Die EMA weist insbesondere darauf hin, dass das PFS methodisch und klinisch nicht mit dem Gesamtüberleben gleichzusetzen und nicht gleichermaßen als Beschreibung eines patientenrelevanten Therapieeffektes geeignet sei [2].
- Anhand der dargelegten Gründe wird der Endpunkt als nicht patientenrelevant eingestuft. Dennoch werden die Ergebnisse zum PFS nachfolgend ergänzend dargestellt, da es sich um den primären Endpunkt der Studie SGN35-005 (AETHERA) handelt.

#### Zeit bis zur Tumorprogression

- Der Endpunkt Zeit bis zur Tumorprogression (TTP) ist ein post-hoc definierter Endpunkt und wird in Anlehnung an die Begründung des PFS ebenfalls als nicht patientenrelevant eingestuft. Es werden keine Ergebnisse dargestellt.

#### Zeit bis zum Therapieversagen

- Der Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen (TTTF) ist ein post-hoc definierter, kombinierter Endpunkt. In der Beurteilung des Endpunktes werden patientenrelevante (Beginn einer nachfolgenden autologen oder allogenen Stammzelltransplantation; Tod aufgrund jeglicher Ursache) und nicht patientenrelevante (Krankheitsprogression; frühzeitiger Therapieabbruch (Patienten erhielten < 16 Zyklen aufgrund einer

Krankheitsprogression, Toxizität, Patientenwunsch oder Prüfarztentscheidung)) Parameter zusammengesetzt. Darüber hinaus sind die Erhebungszeitpunkte nicht definiert. In Folge dessen wird der Endpunkt TTTF insgesamt als nicht bewertungsrelevant eingestuft.

#### Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung

- Der Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (TTNT) ist ein post-hoc definierter Endpunkt. Die Entscheidung des Prüfarztes für eine Folgetherapie basiert ebenfalls auf der Begutachtung radiologisch bildgebender Verfahren und den Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma nach Cheson et al. (2007). Der Endpunkt wird daher als nicht bewertungsrelevant eingeordnet.

#### EQ-5D

- Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des EQ-5D-3L-Fragebogens bestimmt. Der EQ-5D ist ein allgemeiner, krankheitsübergreifender, standardisierter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität. Der Fragebogen ist in zwei Teile gegliedert, einem deskriptiven Teil bestehend aus 5 Domänen (Domäne 1 Mobilität, Domäne 2 Selbstversorgung, Domäne 3 Alltagsaktivitäten, Domäne 4 Schmerzen / körperliche Beschwerden, Domäne 5 Angst/Niedergeschlagenheit) sowie einer visuellen Analogskala (Visual Analogue Scale, VAS) zur Beurteilung des Gesundheitszustandes.
- Die fünf Domänen des deskriptiven Teils können durch den Patienten jeweils anhand einer 3-Punkteskala (1 = keine Probleme, 2 = moderate Probleme, 3 = ernsthafte Probleme) bewertet werden. Die Antworten aller Domänen werden anhand eines standardisierten Verfahrens in einen Indexwert (Time-Trade-Off-[TTO]-Index-Value) transformiert. Die in den Einzeldimensionen ermittelten Gesundheitszustände werden durch eine Gewichtung in einen Nutzwert transformiert, der in diesem Fall auf der US-Population basiert. Da der Nutzwert nicht anhand einer geeigneten Patientengruppe (vergleichbare Indikation), sondern an der Allgemeinbevölkerung abgeleitet wurde, ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse für die vorliegende Indikation nicht gegeben. Die Verwendung von Einzeldomänen ist nicht validiert, entsprechende Ergebnisse werden ebenfalls nicht berücksichtigt.

#### Inanspruchnahme medizinischer Leistungen

- Der Endpunkt Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (MRU) ist ein kombinierter, explorativer Endpunkt. In der Beurteilung des Endpunktes werden patientenrelevante (Hospitalisierungen) und nicht patientenrelevante Parameter (Auftreten ambulanter Arztbesuche, Auftreten Ausfalltage) zusammengefügt. Hospitalisierung als Teilparameter des Endpunktes wird generell als bewertungsrelevant eingestuft, da eine Verminderung von Krankenhausaufenthalten als patientenrelevant angesehen wird. Aufgrund des international unterschiedlichen Versorgungskontexts ist jedoch die Validität dieses Endpunktes fraglich. Hospitalisierungsereignisse in der Studie SGN35-005 (AETHERA) werden nachfolgend dargestellt. Der kombinierte Endpunkt MRU wird weder dargestellt noch für die Nutzenbewertung herangezogen.

#### Sicherheit

- In Zusammenhang mit der Behandlung stehende unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unterliegen in ihrer Einschätzung der Subjektivität des Prüfarztes und werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

In der Nutzenbewertung dargestellte Endpunkte sind: Gesamtüberleben (OS), Progressionsfreies Überleben (PFS; da primärer Endpunkt der Studie), Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen, Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation, EQ-5D-VAS, Hospitalisierungen sowie Sicherheit (siehe Tabelle 7).

## 2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 5: Verzerrungspotential der Studie SGN35-005 (AETHERA) auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
SGN35-005 (AETHERA)	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

In der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie SGN35-005 (AETHERA) wurden die Patienten zufällig und zentral randomisiert und im Verhältnis von 1:1 den Behandlungsarmen zugeordnet. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt über ein Interactive Web Response System. Studienteilnehmer und Studienpersonal waren während der Studienphase verblindet. Eine Entblindung vor der primären Analyse war zum einen aus Sicherheitsgründen, zum anderen bei Krankheitsprogression möglich, um nachfolgende Behandlungsentscheidungen zu erleichtern. Durch den vorzeitigen Therapieabbruch bzw. Beginn einer Folgetherapie ergibt sich ebenfalls ein erhöhtes Verzerrungspotential für einzelne Endpunkte als Folge eines Cross-over-Effekts. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Verzerrungsaspekte. Insgesamt wird das Verzerrungspotential auf Studienebene für die Studie SGN35-005 (AETHERA) als niedrig eingeschätzt.

Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie SGN35-005 (AETHERA)

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	nein <sup>1)</sup>	ja	nein	ja <sup>1)</sup>	hoch
<b>Morbidität</b>					

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Progressionsfreies Überleben <sup>2)</sup>	ja	ja	nein	nein	niedrig
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen	nein <sup>3)</sup>	ja	ja <sup>4)</sup>	ja <sup>5)</sup>	hoch
Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation	nein <sup>3)</sup>	ja	ja <sup>4)</sup>	ja <sup>5)</sup>	hoch
EQ-5D-VAS <sup>6)</sup>	nein <sup>3)</sup>	ja	nein	nein	hoch
<b>Sicherheit</b>					
Unerwünschte Ereignisse	ja	ja	nein	nein	niedrig <sup>7)</sup>

<sup>1)</sup> Bei Krankheitsprogression war eine Entblindung des Patienten und ein Therapiewechsel bzw. Beginn einer Folgetherapie möglich. Die Entblindung führt jedoch bei dem objektiven Endpunkt Überleben nicht zu einer Verringerung der Ergebnissicherheit. Aufgrund des möglichen Therapiewechsels bzw. Beginns einer Folgetherapie besteht jedoch ein hohes Verzerrungspotential: Insgesamt erhielten 41 % der Studienpopulation eine nachfolgende Antitumor-Therapie; 51 Patienten im Brentuximab-Vedotin-Arm und 85 Patienten im Placebo-Arm. 72/85 Patienten im Placebo-Arm erhielten im Anschluss Brentuximab Vedotin. Es waren verschiedene Antitumor-Therapien möglich (siehe Tabelle 15). Das mediane Überleben wurde zum Zeitpunkt der dargestellten Datenschnitte (Interimsanalyse 1 und 2) nicht erreicht. Die Ergebnissicherheit ist entsprechend eingeschränkt und eine valide Schätzung des Behandlungseffektes nicht möglich. Die finale OS-Analyse wird für 2020 erwartet, da eine Langzeit-Nachbeobachtung von 10 Jahren angesetzt ist. Die Ergebnisse des Endpunktes werden insgesamt als hoch verzerrt angesehen.

<sup>2)</sup> Nicht für die vorliegende NB berücksichtigt, aber als primärer Endpunkt der AETHERA-Studie ergänzend dargestellt.

<sup>3)</sup> Bei Krankheitsprogression war eine Entblindung des Patienten und Therapiewechsel bzw. Beginn einer Folgetherapie möglich. Nach 24 Monaten hatten im Kontrollarm mehr als 50 % der Patienten, im Interventionsarm mehr als 30 % der Patienten eine Folgetherapie begonnen oder die Therapie gewechselt. Eine adäquate Verblindung war somit nicht gegeben.

<sup>4)</sup> Der Endpunkt wurde post-hoc definiert und analysiert. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht ausgeschlossen werden.

<sup>5)</sup> Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung den Endpunkt noch nicht erreicht hatten oder von denen zum Zeitpunkt der Auswertung keine endpunktbezogenen Informationen vorlagen, da sie zum Beispiel auf eigenen Wunsch ihre Studienteilnahme beendeten, eine andere Therapie begonnen hatten oder für die keine Informationen verfügbar waren (Lost to follow-up), wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren endpunktbezogenen Information zensiert. Es liegen keine Angaben zur Häufigkeit der einzelnen Zensierungsgründe vor. Eine Verzerrung durch informative Zensierung aufgrund einer Folgetherapie erscheint möglich.

<sup>6)</sup> Der Endpunkt wurde erst mit der Protokolländerung 2 am 16.08.2010 in die Studie aufgenommen, so dass für die bis dahin 17 randomisierten Patienten keine EQ-5D-Daten verfügbar sind. Ebenso fehlen Daten für zwei Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben. Die Rücklaufquote des abgefragten EQ-5D war bezogen auf die erwarteten Werte insgesamt hoch ( $\geq 70\%$ ). Zu Baseline wurden 89 % (Intervention) vs. 83 % (Kontrolle) der zu erwarteten EQ-5D-Fragebögen vervollständigt. Dieser Anteil war zum Ende der Behandlung mit 88 % vs. 87 % und nach 24 Monaten mit 85 % und 80 % ähnlich hoch (jeweils Intervention vs. Kontrolle).

<sup>7)</sup> Bei UE mit subjektiver Komponente der Erhebung, wie periphere Neuropathien, könnte eine mögliche vorzeitige Entblindung bei Krankheitsprogress zu verzerrten Ergebnissen führen. Insgesamt wird das Verzerrungspotential des Endpunktes Sicherheit jedoch als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt Inanspruchnahme medizinischer Leistungen wird nicht als bewertungsrelevant erachtet. Der Teilparameter Hospitalisierungen wird, wie in Abschnitt 2.5.1 beschrieben, jedoch als patientenrelevant eingestuft und, da durch den pU post-hoc einzeln ausgewertet, zusätzlich dargestellt. Der Endpunkt MRU wurde in der AETHERA-Studie als explorativer Endpunkt erhoben und vom Zeitpunkt der Gabe der ersten Studienmedikation bis Monat 24 erfasst; die Auswertungen erfolgten deskriptiv auf Basis der ITT-Population. Die Ergebnisse zur Hospitalisierung sind aufgrund der unter 3) und 4) beschriebenen Umstände möglicherweise verzerrt. Das Verzerrungspotential wird insgesamt als hoch eingestuft.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5-Dimensional Visual Analogue Scale; ITT: Intention-to-treat

### 2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, der zugehörige Studienbericht, -protokoll, SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 7 bis 9.

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Mortalität	
Endpunkt	Gesamtüberleben (OS)
<b>Operationalisierung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Eintritt des Todes jedweder Ursache. Im Fall einer fehlenden Bestätigung des Todes wurde der Patient zum letzten bekannten, dokumentierten Überlebenszeitpunkt zensiert.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde alle 3 Monate bis zum Monat 24 erhoben, anschließend alle 6 Monate (<math>\pm</math> 2 Wochen) bis zum Tod oder Studienende (2020). Während der Nachbeobachtung konnte/kann das Überleben auch mittels Telefoninterview erfasst werden. Die Nachbeobachtung des Endpunktes ist auf bis zu 10 Jahren nach Studienbeginn angesetzt.</p> <p><b>Datenschnitte:</b> 18.08.2014 (1. Interimsanalyse OS) 14.10.2015 (Nachbeobachtung, 2. Interimsanalyse OS) Die finale Analyse des Endpunktes ist bei Beendigung der Studie im Jahr 2020 geplant. Eine Zusammenfassung der 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8- und 10-Jahres-Überlebensraten ist geplant. Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der ITT-Population.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> Die Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben ist nachvollziehbar und entspricht den allgemein üblichen internationalen Vorgaben in der Onkologie [3].</p> <p><b>Validität:</b> Mortalität gilt als valider Endpunkt. Patientenrelevanz: Gemäß § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „...der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. Die entsprechenden Studienergebnisse werden für die Bestimmung des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin berücksichtigt.</p>

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

<b>Morbidität</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> Der primäre Endpunkt PFS ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jedweder Ursache, unabhängig davon was zuerst eintritt. Die Krankheitsprogression wurde anhand von CT-Scans des Thorax, Abdomens und Beckens durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRF: Independent Review Facility) gemäß den Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson 2007, [1]) bewertet.</p> <p>Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde das PFS zusätzlich durch den Prüfarzt (INV) beurteilt. Neben der radiologischen Untersuchung und Biopsiebefunden wurden Patienten klinisch beurteilt. Die Bewertung erfolgte ebenfalls gemäß den Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma nach Cheson et al. 2007.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Radiologische Beurteilung (CT): Zu Studienbeginn, an Monat 3, 6, 9, 12, 18 und 24, EOT sowie bei vermuteter Krankheitsprogression. Die klinische Bewertung einer Lymphomprogression: Alle drei Monate bis Monat 24 und danach alle sechs Monate bis zur Krankheitsprogression oder Studienende.</p> <p><b>Zensierung:</b> Patienten ohne Krankheitsprogression oder dokumentierten Tod wurden zensiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zum Zeitpunkt der letzten röntgenologischen Beurteilung für Patienten ohne Krankheitsprogression bis zum Studienende oder Studienausschluss</li> <li>• Zum Zeitpunkt der letzten röntgenologischen Beurteilung, bevor der Patient eine neue andere Therapie begonnen hat</li> <li>• Zum Zeitpunkt der letzten röntgenologischen Beurteilung vor 2 oder mehr versäumten Studienvisiten</li> </ul> <p><b>Datenschnitte:</b> 08.10.2012 Interimsanalyse bei 50 % der ursprünglich geplanten PFS-Ereignisse 18.08.2014 (Primäre Analyse) 14.10.2015 (Datenauswertung Nachbeobachtung) Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der ITT-Population. Die primäre Analyse bezog sich auf den Zeitpunkt, an dem alle in der Studie geplanten radiologischen Bewertungen vollständig vorlagen.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> Das PFS ist in der AETHERA-Studie als primärer Endpunkt definiert. Die Operationalisierung und Erhebung des Endpunktes sind nachvollziehbar und sachgerecht erfolgt. Die Beurteilung, ob ein Krankheitsprogress eingetreten ist, wurde durch ein unabhängiges Prüfkomitee und gemäß den Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma [1] vorgenommen.</p> <p>Die radiographische Beurteilung einer Krankheitsprogression bei HL in Abständen von drei Monaten kann dabei als angemessen angesehen werden [3].</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz:</b> Eine Beurteilung des Krankheitsstatus (komplette Remission, partielle Remission oder stabile Erkrankung) wurde in AETHERA-Studie durch ein unabhängiges Prüfkomitee und gemäß den Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma nach Cheson et al. (2007) [1] vorgenommen. Dabei wurden CT-Scans von Brust, Bauch und Becken</p>

<b>Morbidität</b>	
	<p>herangezogen. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde zusätzlich zur radiologischen Untersuchung und Biopsiebefunden die Lymphomprogression klinisch durch den Prüfarzt beurteilt.</p> <p>Somit werden fast ausschließlich morphologische bildgebende Merkmale des Tumorausmaßes bzw. -wachstums erfasst. Die vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik bleibt dabei jedoch unberücksichtigt und es lassen sich keine direkten Auswirkungen auf den Patienten ableiten. Um anhand der PFS-Ergebnisse konkrete Aussagen zum Fortschreiten der Erkrankung zu treffen, muss die Validität des PFS als Surrogatparameter für entsprechende Endpunkte gegeben sein.</p> <p>Als Begründung für die Validität und Patientenrelevanz führt der pU in seinem Nutzendossier ergänzend an, der Endpunkt sei von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als patientenrelevant angesehen und würde zur Evaluation von antineoplastischen Mitteln verwendet. In diesem Zusammenhang ist zu unterstreichen, dass die European Medicines Agency (EMA) die Möglichkeit, das PFS als primären Endpunkt zu erheben, nur unter bestimmten Voraussetzungen akzeptiert. Die EMA weist insbesondere darauf hin, dass das Gesamtüberleben methodisch und klinisch insgesamt der überzeugendere Endpunkt ist und das PFS nicht gleichermaßen als Beschreibung eines patientenrelevanten Therapieeffektes geeignet sei [4].</p> <p>Abschließend kann eine Patientenrelevanz des Endpunktes PFS für die vorliegende Nutzenbewertung nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse zum PFS werden nachfolgend ergänzend dargestellt, da es sich um den primären Endpunkt der Studie SGN35-005 (AETHERA) handelt.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (TTBS)</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b></p> <p>TTBS umfasst das Intervall von der Randomisierung bis zur erstmaligen Dokumentation von mindestens einem B-Symptom für Patienten ohne B-Symptome zu Baseline. Das Auftreten von B-Symptomen ist nur für die Patienten definiert, die zu Studienbeginn frei von jeglichen B-Symptomen waren. Die Bewertung des Endpunktes wurde durch den Prüfarzt vorgenommen.</p> <p>Der Begriff B-Symptomatik bezeichnet folgende drei Symptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unerklärliches Fieber (&gt; 38 °C Körpertemperatur)</li> <li>• massiver Nachtschweiß mit erforderlichem Wäschewechsel</li> <li>• Gewichtsverlust (ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10 % Körpergewicht innerhalb von sechs Monaten) [5]</li> </ul> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b></p> <p>Das Vorhandensein von B-Symptomen wurde im Rahmen der regulären Patientenvisite zu Studienbeginn, am ersten Tag eines jeden durchgeführten Behandlungszyklus, bei Behandlungsende sowie in den Monaten 15, 18, 21 und 24 nach der ersten Dosis durch den Prüfarzt erhoben. Zudem fanden Erhebungen auch bei irregulären Visiten statt. Patienten, die die Therapie vor den geplanten 16 Behandlungszyklen (gemäß Studienprotokoll) aus anderweitigen Gründen als einer Krankheitsprogression abbrechen, erfolgte während des Zeitraums der Langzeitbeobachtung eine regelmäßige dreimonatliche Visite, bei der auch das Vorhandensein von B-Symptomen beurteilt wurde.</p> <p><b>Zensierung:</b></p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung den Endpunkt noch nicht erreicht hatten oder von denen zum Zeitpunkt der Auswertung keine endpunktbezogenen Informationen vorlagen, da sie zum Beispiel auf eigenen Wunsch ihre Studienteilnahme</p>

<b>Morbidität</b>	
	<p>beendeten, eine andere Therapie begonnen hatten oder für die keine Informationen verfügbar waren (Lost to follow-up), wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren endpunktbezogenen Information zensiert.</p> <p>Der Endpunkt TTBS wurde post-hoc definiert. Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der ITT-Population. Zwei Patienten der Placebo-Gruppe wiesen am Tag der Randomisierung eine B-Symptomatik auf. Diese Patienten wurden von der Analyse ausgeschlossen.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> Die Definition des Endpunktes ist nachvollziehbar.</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz:</b> Das Auftreten von Fieber und Gewichtsverlust ist durch standardisierte Verfahren objektiv messbar. Sowohl das Gewicht eines Patienten als auch die Körpertemperatur, die im Rahmen der klinischen Lymphomuntersuchung bestimmt wurden, sind während der SGN35-005 (AETHERA) regelmäßig erhoben worden.</p> <p>Eine Stadieneinteilung des klassischen Hodgkin-Lymphoms erfolgt erfahrungsgemäß nach Cotswold-modifizierter Ann-Arbor-Klassifikation. Diese Einteilung schließt ebenfalls die Feststellung des Vorliegens bzw. Nicht-Vorliegens entsprechender B-Symptome ein [5,7]. Neben einem engen Zusammenhang mit dem Vorhandensein lymphatischer Tumoren sind die Symptome als einschränkend für den Patienten anzusehen.</p> <p>Insgesamt sind für Patienten spürbare Symptome als relevant für die Beschreibung des Gesundheitszustandes oder der erlebten Therapieeffekte einzuschätzen. Der Endpunkt wird für die vorliegende Nutzenbewertung als patientenrelevant angesehen und entsprechend dargestellt.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Zeit bis zum Beginn einer allogenen Stammzelltransplantation (TTAllo)</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> TTAllo ist definiert als Intervall von der Randomisierung bis zum Erhalt einer ersten allogenen Transplantation zur Behandlung des HL. Der Endpunkt wurde durch den Prüfarzt erhoben.</p> <p><b>Zensierung:</b> Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung den Endpunkt noch nicht erreicht hatten oder von denen zum Zeitpunkt der Auswertung keine endpunktbezogenen Informationen vorlagen, da sie zum Beispiel auf eigenen Wunsch ihre Studienteilnahme beendeten, eine andere Therapie begonnen hatten oder für die keine Informationen verfügbar waren (Lost to follow-up), wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren endpunktbezogenen Information zensiert</p> <p>Der Endpunkt TTAllo wurde post-hoc definiert und ausgewertet. Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der ITT-Population.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Validität und Patientenrelevanz:</b> Da in der Studie SGN35-005 (AETHERA) bei Vorliegen einer Krankheitsprogression ein Therapiewechsel erfolgen konnte, sind entsprechende Folgetherapien standardmäßig dokumentiert worden, auch wenn keine spezifischen Angaben zu Erhebungszeitpunkten gemacht werden. Ein Therapiewechsel kann für einen Patienten insgesamt als einschneidend und relevant betrachtet werden. Der Endpunkt TTAllo wird für die Nutzenbewertung daher als bewertungsrelevant erachtet, auch wenn einige Umstände bei der Erhebung des Endpunktes unklar bleiben.</p>

<b>Morbidität</b>	
	Es wird beispielsweise nicht beschrieben, unter welchen Umständen eine Behandlungsentscheidung für bzw. gegen eine allogene Transplantation getroffen wurde. Und welche Relevanz eine allogene Transplantation für die Studienpopulation hat. Für eine adäquate Interpretation des Endpunktes wäre eine entsprechende Klärung wünschenswert. Eine Entblindung vor der Therapieentscheidung war möglich, was die Ergebnissicherheit zusätzlich verzerrt.
<b>Endpunkt</b>	<b>Euro-Quality of Life 5D Questionnaire Visual Analogue Scale (EQ-5D-VAS)</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des EQ-5D-3L-Fragebogens bestimmt. Die Daten wurden per Telefon oder im behandelnden Zentrum erhoben. Der deskriptive Teil des EQ-5D wird nicht als bewertungsrelevant angesehen (siehe Abschnitt 2.5.1). Der zweite Teil des Fragebogens besteht aus einer visuellen Analogskala (VAS). Auf der VAS, einer senkrechten Skala, können Patienten ihren Gesundheitszustand von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand) selbst einschätzen.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde zu jeder planmäßigen Visite bis zur Verabreichung der letzten Dosis des Studienmedikamentes, danach in Abständen von drei Monaten bis Monat 24 bestimmt. Sobald eine Krankheitsprogression dokumentiert wurde, konnte der EQ-5D in der Nachbeobachtung anstatt bei der Studienvisite auch via Telefoninterview erhoben werden. Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der ITT-Population. Da der Endpunkt erst mit der Protokolländerung 2 am 16.08.2010 in die Studie aufgenommen wurde, sind für die bis dahin 17 randomisierten Patienten (ca. 5 % der Studienpopulation) die EQ-5D-Daten zu Studienbeginn nicht verfügbar. Ebenso fehlen Daten für zwei Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> Die Definition und Erhebung des Endpunktes ist nachvollziehbar beschrieben (vgl. <a href="http://www.euroqol.org">http://www.euroqol.org</a>).</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz:</b> Die EQ-5D-VAS wird als valide eingestuft und wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Es liegen keine Informationen zur MID für Gruppenunterschiede des EQ-5D-VAS vor, so dass die klinische Relevanz einer Veränderung auf dieser Skala unklar ist. Aufgrund einer möglichen Entblindung bei dokumentierter Krankheitsprogression ist eine Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen. Da der EQ-5D-VAS den allgemeinen Gesundheitszustand abbildet, wird er der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.</p>

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse (UE)
<b>Operationalisierung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b></p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse events, AE) ist gemäß ICH-Guideline definiert als ein neu aufgetretenes oder sich verschlechterndes unerwünschtes Ereignis nach Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation. Sofern nicht als Vorerkrankung dokumentiert, werden unerwünschte Ereignisse unbekanntes Erstauftretens als unter der Behandlung aufgetreten betrachtet.</p> <p>Eine Klassifizierung erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 17.1 sowie nach den Kriterien des National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0.</p> <p>Die UEs wurden wie folgt zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bereits bestehende UE</li> <li>• alle UE</li> <li>• behandlungsbedingte UE</li> <li>• alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE)</li> <li>• behandlungsbedingte SUE</li> <li>• zu Dosisanpassung führende UE, zu Behandlungsabbruch oder Studienaustritt des Patienten führende UE</li> <li>• UE nach maximalem Schweregrad (bei Auftreten mehrerer UEs bei einem Patienten wird nur das UE mit dem höchsten Schweregrad erfasst)</li> <li>• UE Grad 3–5</li> </ul> <p>Ein UE wurde als schwerwiegendes UE eingestuft, sofern es als fatal oder lebensbedrohlich einzustufen war, eine Hospitalisierung nach sich zog, zu einer Behinderung oder Handlungsunfähigkeit führte, eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler erzeugte oder aus anderen Gründen medizinisch signifikant (patientengefährdend, medizinische oder chirurgische Eingriffe erforderlich) war.</p> <p>Als UE von besonderem Interesse gelten periphere Neuropathien, pulmonale Toxizität, infusionsbedingte Reaktionen, schwere Infektionen und opportunistische Infektionen, hämatologische Toxizität, Hyperglykämie, Hepatotoxizität, virale Hepatitis, sekundäre maligne Erkrankungen und andere seltene schwerwiegende UEs.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b></p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden ab Studientag 1 (Vordosierung) bis zur letzten Studienvisite (EOT) oder 30 Tage nach Verabreichung der letzten Studienmedikation durch den Prüfartz erhoben. Periphere Neuropathien und andere unerwünschte Ereignisse von Interesse wurden bis zum Abklingen, Ausgangszustand bei Baseline oder Abschluss der Studie beobachtet.</p> <p>Die Rückbildung von peripheren Neuropathien ist definiert als Ereignisstatus, der wiederhergestellt/gelöst oder mit Folgen wiederhergestellt/gelöst wird, oder als (für bereits bestehende Ereignisse) eine Wiederherstellung des Ausgangsstatus oder eines geringeren Schweregrades bei der letzten Bewertung.</p> <p>Die Analyse der UE erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation (SAS).</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b></p> <p>Die Operationalisierung des Endpunktes ist nachvollziehbar.</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz:</b></p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des</p>

Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse (UE)
	<p>Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse werden nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt. Ein UE wird als behandlungsbedingt betrachtet, wenn der Prüfarzt den kausalen Zusammenhang des Ereignisses mit der Studienmedikation feststellt. Die Einschätzung, ob ein UE behandlungsbedingt ist oder nicht, ist daher mit einer hohen Unsicherheit behaftet.</p>

## 2.5.4 Statistische Methoden

Die Analyse des primären Endpunktes PFS, beurteilt durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRF), erfolgte für die ITT-Population mittels stratifizierten, einseitigen Log-Rank-Tests und einem Signifikanz-Level von 0,025. Eine Stratifizierung wurde entsprechend den Faktoren bei Randomisierung durchgeführt. Mit dem stratifizierten Cox-Regressions-Modell wurden das Hazard Ratio (HR) und das dazugehörige 95%-KI geschätzt. Die mediane Dauer des PFS wurde für 3-Monatsintervalle mit Hilfe der komplementären Log-Log-Transformation-Methode berechnet.

Eine Interimsanalyse für den primären Endpunkt war vorgesehen, wenn 50 % der erwarteten PFS-Ereignisse (101 durch das IRF beobachtete Fälle von Progression oder Tod jedweder Ursache) aufgetreten sind. Für eine Studienabbruchentscheidung kritische Werte wurden auf Basis der Lan-DeMets Alpha-Spending-Funktion unter Verwendung der O'Brien-Fleming-Methode für einen einseitigen  $\alpha$ -Fehler von 0,025 festgelegt. Der Datenschnitt für die primäre Wirksamkeitsanalyse erfolgte, wenn alle geplanten radiologischen Beurteilungen vollständig vorlagen. Diese Anpassung des Zeitpunktes der Wirksamkeitsanalyse erschien sinnvoll, weil die ursprünglich geplanten 202 Ereignisse nach Einschätzung des Sponsors im Rahmen der Studie mit großer Wahrscheinlichkeit nicht erreicht würden (Protokolländerung 6). Die Feststellung der Krankheitsprogression mittels CT-Scans von Thorax, Abdomen und Becken erfolgte zu Studienbeginn sowie in den Monaten 3, 6, 9, 12, 18 und 24, EOT sowie bei vermuteter Krankheitsprogression nach den Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma [1]. Des Weiteren wurden bei Verdacht auf Progression entnommene Biopsien bewertet.

Darüber hinaus waren verschiedene Sensitivitätsanalysen für das PFS vorgesehen.

Eine Interimsanalyse für das Gesamtüberleben (OS) war vorgesehen, wenn die primäre Wirksamkeitsanalyse für das PFS statistisch signifikant ausfiel. Die finale Analyse für das OS ist für 2020 geplant, nach 10-jähriger Langzeit-Nachbeobachtung des Überlebensstatus. Eine Zusammenfassung der 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8- und 10-Jahres-Überlebensraten werden für beide Behandlungsgruppen basierend auf einer Kaplan-Meier-Schätzung zur Verfügung gestellt. Die Interimsanalyse für das OS erfolgte zum Zeitpunkt der primären Analyse mit einem fixen, einseitigen p-Wert von 0,008. Das Alpha-Niveau basiert auf der O'Brien-Fleming-Methode. Die finale OS-Analyse ist geplant für ein einseitiges Level von 0,017, welches ein einseitiges Gesamtsignifikanzlevel von  $\alpha = 0,025$  gewährleistet.

Die primäre OS-Analyse erfolgt unter Anwendung eines stratifizierten Log-Rank-Tests sowie eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells zur Schätzung des HR und des dazugehörigen 95%-KI. Sekundäre OS-Analysen werden unter Verwendung eines nicht-stratifizierten Log-Rank-

Tests und nicht-stratifizierten Cox-Regressionsmodells zur Schätzung des HR und des dazugehörigen 95%-KI durchgeführt. Die primäre Analyse wird ebenfalls unter Einschluss des Per-Protokoll-Sets wiederholt.

Der EQ-5D wurde mittels deskriptiver Statistik berichtet, erhoben in 3-Monatsabständen über 24 Monate. Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der ITT-Population. Da der Endpunkt erst mit der Protokolländerung 2 am 16.08.2010 in die Studie aufgenommen wurde, sind für die bis dahin 17 randomisierten Patienten (ca. 5 % der Studienpopulation) die EQ-5D-Daten zu Studienbeginn nicht verfügbar. Ebenso fehlen Daten für zwei Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben. Für die Auswertung im Studienbericht war eine Analyse ohne Imputation fehlender Werte vorgesehen. Der pU stellt zusätzlich eine Post-hoc-Analyse mit Imputation fehlender Werte zur Verfügung. Die Auswertung wurde mittels Last-observation-carried-forward (LOCF)-Methode durchgeführt, bei verstorbenen Patienten wurde 0 imputiert. Bei nur teilweise vorliegenden Daten wurde die gesamte Visite als fehlend gewertet. Eine Imputation fehlender Werte für die EQ-5D-VAS-Werte war a priori nicht geplant und wurde zusätzlich in Post-hoc-Analysen ausgewertet.

Die Durchführung von Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen erfolgte auf Basis deskriptiver Statistik, p-Werte wurden nicht berechnet sowie keine formalen Adjustierungen angewendet. Die deskriptive Statistik (Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum) wird verwendet, um kontinuierliche Variablen zusammenzufassen. Prozentsätze werden bei kategorischen Variablen eingesetzt. Sofern nicht anders angegeben, werden alle statistischen Tests unter Verwendung eines einseitigen  $\alpha$ -Levels von 0,025 und zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervallen berechnet.

Die Sicherheitsanalysen werden basierend auf der Safety-Population und mittels deskriptiver Statistik berichtet.

### **Bestimmung der Fallzahlen**

Es war geplant insgesamt 322 Patienten (N=161 pro Vergleichsarm) zu randomisieren.

Für den statistischen Nachweis einer Hazard Ratio (HR) von 0,667 (18 Monate medianes PFS für Brentuximab Vedotin versus 12 Monate für Placebo) bei einer Power von 80 % unter Verwendung eines Log-Rank-Tests und einem einseitigen Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,025$  waren für die primäre Analyse ursprünglich 202 PFS-Ereignisse (Progression oder Tod jedweder Ursache) vorgesehen. Die Durchführung der primären Analyse erfolgte nach Abschluss aller geplanten radiologischen Untersuchungen zur Beurteilung der Krankheitsprogression. Für diesen Zeitpunkt waren ca. 161 Ereignisse prognostiziert, um die Überlegenheit der Prüfintervention nachzuweisen, bei einer HR von 0,667 unter Anwendung eines Log-Rank-Tests und einem einseitigen Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,025$ , was einer Power von 73 % entspräche.

Für die Analysen waren folgende Populationen definiert:

- ITT-Population: beinhaltet alle randomisierten Patienten; alle Wirksamkeitsanalysen erfolgen auf Basis der ITT-Population.
- Safety-Population: beinhaltet alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes bzw. Placebo erhielten; alle Sicherheitsanalysen erfolgen auf Basis der Safety-Population.

- Per-Protokoll-Population: beinhaltet alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, ohne schwerwiegende Protokollverletzungen.

*Tabelle 10: Analysepopulationen in Studie SGN35-005 (AETHERA)*

Studie SGN35-005 (AETHERA)	Gesamt N (%)	Brentuximab Vedotin + BSC N (%)	Placebo + BSC N (%)
Intention-to-treat-Population (ITT)	329 (100)	165 (100)	164 (100)
Safety-Population (SAS)	327 (99,4)	167 <sup>1)</sup> (101,2)	160 <sup>1) 2)</sup> (97,6)
Per-Protocol-Population (PP)	258 (78,4)	126 (76,4)	132 (80,5)

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

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

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

## 2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

*Tabelle 11: Allgemeine Angaben*

Studie SGN35-005 (AETHERA)	Brentuximab Vedotin + BSC N=165	Placebo + BSC N=164 <sup>1) 2)</sup>
Randomisierte Patienten, n (%)	165 (100)	164 (100,0)
Patienten mit mindestens 1 Dosis, n (%)	167 (101)	160 (98)
Abbruch/Beendigung der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	165 (100,0)	164 (100,0)
Studienmedikation abgeschlossen, n (%)	78 (47,3)	81 (49,4)
Krankheitsprogression, n (%)	24 (14,5)	69 (42,1)
aufgrund von UE, n (%)	54 (32,7)	10 (6,1)
Entscheidung des Patienten, n (%)	9 (5,5)	4 (2,4)
Studienabbruch, n (%)	43 (26,1)	35 (21,3)
Tod, n (%)	28 (17,0)	25 (15,2)
Entzug der Einverständniserklärung, n (%)	10 (6,1)	8 (4,9)
Lost to Follow-up, n (%)	5 (3,0)	2 (1,2)
Patienten, die unter Long term follow-up <sup>3)</sup> waren, n (%)	122 (73,9)	129 (78,7)
Protokollverletzungen, n (%)	39 (23,6)	30 (18,3)

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

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

<sup>3)</sup> Bezug Datenschnitt 18.08.2014.

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; n: Anzahl Patienten; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 12: Behandlungsdauer und Behandlungszyklen

Studie SGN35-005 (AETHERA)	Brentuximab Vedotin + BSC N=167 <sup>1)</sup>	Placebo + BSC N=160 <sup>1) 2) 3)</sup>
Behandlungsdauer in Wochen		
MW (SD)	38,3 (15,7)	33,9 (17,2)
Median (min; max)	47,9 (3,0; 59,9)	47,4 (3,0; 62,0)
Anzahl Behandlungszyklen pro Patient		
MW (SD)	12,0 (5,0)	11,0 (5,5)
Median (min; max)	15,0 (1; 16)	15,0 (1; 16)

<sup>1)</sup> Aus 2) und 3) ergibt sich ein N=167 für die Interventionsgruppe und N=160 für die Kontrollgruppe.

<sup>2)</sup> Zwei Patienten der Kontrollgruppe erhielten eine Dosis Brentuximab Vedotin.

<sup>3)</sup> Zwei Patienten zogen ihre Einverständniserklärung zurück.

Abkürzungen: MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation in SGN35-005 (AETHERA) zu Baseline – ITT-Population

SGN35-005 (AETHERA) Charakteristika Kategorie	Brentuximab Vedotin + BSC N=165	Placebo + BSC N=164
<i>Alter (Jahre)</i>		
MW (SD)	35,6 (12,0)	33,5 (11,4)
Median (min; max)	33,0 (18; 71)	32,0 (18; 76)
<i>Altersklassen, n (%)</i>		
< 45 Jahre	132 (80,0)	140 (85,4)
≥ 45 Jahre	33 (20,0)	24 (14,6)
< 65 Jahre	160 (97,0)	161 (98,2)
≥ 65 Jahre	5 (3,0)	3 (1,8)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
Männlich	76 (46,1)	97 (59,1)
Weiblich	89 (53,9)	67 (40,9)
<i>Körpergewicht, n (%)</i>		
≤ 100 kg	145 (87,9)	148 (90,2)
> 100 kg	20 (12,1)	16 (9,8)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>		
Asiate	2 (1,2)	3 (1,8)
Schwarz oder Afroamerikaner	10 (6,1)	2 (1,2)
Weiß	153 (92,7)	156 (95,1)
Andere	0	0
<i>Region, n (%)</i>		
Nordamerika	67 (40,6)	68 (41,5)
EU	75 (45,5)	71 (43,3)
Andere	23 (13,9)	25 (15,2)

<b>SGN35-005 (AETHERA) Charakteristika Kategorie</b>	<b>Brentuximab Vedotin + BSC N=165</b>	<b>Placebo + BSC N=164</b>
<i>ECOG-Performance-Status, n (%)</i>		
0	87 (52,7)	97 (59,1)
1	77 (46,7)	67 (40,9)
2 <sup>1)</sup>	1 (0,6)	0
<i>Zeit von der HL-Diagnose bis zur ersten Dosis (Monate)</i>		
n (%)	165 (100,0)	162 (98,7)
MW (SD)	25,0 (21,3)	24,6 (21,0)
<i>Krankheitsstadium bei initialer HL-Diagnose, n (%)</i>		
Stadium I	1 (1,0)	5 (3,0)
Stadium II	73 (44,2)	61 (37,2)
Stadium III	48 (29,1)	45 (27,4)
Stadium IV	43 (26,1)	51 (31,1)
Unbekannt	0	2 (1,2)
<i>Irgendeine vorherige krebsbedingte systemische Erstlinientherapie, n (%)</i>	165 (100,0)	164 (100,0)
<i>Vorherige krebsbedingte systemische Erstlinientherapie</i>		
ABVD	119 (72,1)	129 (78,7)
BEACOPP <sup>2)</sup>	26 (15,8)	20 (12,2)
Andere <sup>3)</sup>	20 (12,1)	15 (9,1)
<i>Bestes klinisches Ansprechen erreicht mit vorheriger krebsbedingter systemischer Erstlinientherapie</i>		
CR	59 (35,8)	58 (35,4)
PR	55 (33,3)	52 (31,7)
StD	14 (8,5)	15 (9,1)
PD	36 (21,8)	38 (23,2)
Unbekannt	1 (0,6)	1 (0,6)
<i>Knochenmarkbefall nach Versagen der Erstlinientherapie, n (%)<sup>4)</sup></i>	6 (3,6)	6 (3,7)
<i>B-Symptome nach Versagen der Erstlinientherapie, n (%)<sup>4)</sup></i>	47 (28,5)	40 (24,4)
<i>Anzahl vorheriger krebsbedingter systemischer Salvage-Therapien pro Patient, n (%)</i>		
MW (SD)	1,8 (1,1)	1,7 (1,0)
<i>Zwei oder mehr vorangegangene Salvage-Therapien, n (%)</i>	71 (43,0)	78 (47,6)

<b>SGN35-005 (AETHERA) Charakteristika Kategorie</b>	<b>Brentuximab Vedotin + BSC N=165</b>	<b>Placebo + BSC  N=164</b>
<i>Bestes klinisches Ansprechen erreicht mit der letzten krebsbedingten systemischen Salvage-Therapie, n (%)</i>		
CR	67 (40,1)	70 (42,7)
PR	56 (33,9)	56 (34,1)
StD	42 (25,5)	38 (23,2)
<i>Extranodalbefall bei prä-ASCT-Rezidiv, n (%)</i>	54 (32,7)	53 (32,3)
<i>PET-Status vor ASCT, n (%)</i>		
FDG-avid	64 (38,8)	51 (31,1)
FDG-negativ	56 (33,9)	57 (34,8)
Nicht erfolgt <sup>5)</sup>	45 (27,3)	56 (34,1)
<i>Anzahl Patienten mit &gt; 1 vorheriger ASCT, n (%)</i>	5 (3,0)	10 (6,1)
<i>Zeit von der ASCT bis zur ersten Dosis der Studienbehandlung (Tage), n (%)</i>		
MW (SD)	165 (100,0) 39,8 (3,9)	162 (98,7) 40,1 (4,1)

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

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

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

<sup>4)</sup> bei refraktären Krankheitsverläufen oder bis zur Progression oder Rezidiv nach einer Erstlinientherapie

<sup>5)</sup> Prä-ASCT FDG-PET-Scans waren per Protokoll nicht erforderlich.

Abkürzungen: ABVD: Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin; ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; BEACOPP: Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Oncovin, Procarbazine und Prednison; BSC: Best Supportive Care; CR: Vollständiges Ansprechen; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FDG: Fluordesoxyglukose; HL: Hodgkin-Lymphom; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; n: Anzahl; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PD: Progressive Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen; RF: Risikofaktor; SD: Standardabweichung; StD: Krankheitsstabilisierung

**Tabelle 14: Stratifizierte Randomisierung der Studienpopulation in SGN35-005 (AETHERA) nach Faktoren – ITT-Population**

<b>SGN35-005 (AETHERA) Charakteristika Kategorie</b>	<b>Brentuximab Vedotin + BSC N=165</b>	<b>Placebo + BSC N=164</b>
<i>HL-Status nach Erstlinientherapie, n (%)<sup>1)</sup></i>		
Refraktär	99 (60,0)	97 (59,1)
Rezidiv < 12 Monate	53 (32,1)	54 (32,9)
Rezidiv ≥ 12 Monate mit Extranodal	13 (7,8)	13 (7,9)
<i>Bestes Ansprechen der Salvage-Therapie prä-ASCT</i>		
CR	61 (37,0)	62 (37,8)
PR	57 (34,5)	56 (34,1)
StD	47 (28,5)	46 (28,0)

<b>SGN35-005 (AETHERA) Charakteristika Kategorie</b>	<b>Brentuximab Vedotin + BSC N=165</b>	<b>Placebo + BSC N=164</b>
<i>HL-Status nach Erstlinientherapie<sup>1)</sup> und bestes Ansprechen<sup>2)</sup> auf Salvage-Therapie prä-ASCT, n (%)</i>		
Refraktär und CR	31 (18,8)	31 (18,9)
Rezidiv < 12 Monate und CR	26 (15,8)	27 (16,5)
Rezidiv ≥ 12 Monate m. Extranodalbefall und CR	4 (2,4)	4 (2,4)
Refraktär und PR	34 (20,6)	33 (20,1)
Rezidiv < 12 Monate und PR	16 (9,7)	16 (9,8)
Rezidiv ≥ 12 Monate m. Extranodalbefall und PR	7 (4,2)	7 (4,3)
Refraktär und StD	34 (20,6)	33 (20,1)
Rezidiv < 12 Monate und StD	11 (6,7)	11 (6,7)
Rezidiv ≥ 12 Monate m. Extranodalbefall und StD	2 (1,2)	2 (1,2)

<sup>1)</sup> Refraktär/Rezidiv nach Abschluss einer Erstlinien-Standard-Chemotherapie oder kombinierter multimodaler Behandlung.

<sup>2)</sup> Bestes klinisches Ansprechen vor ASCT nach Abschluss der letzten Salvage-Therapie bewertet durch den Prüfarzt gemäß Cheson et al. 2007.

Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; BSC: Best Supportive Care; CR: Vollständiges Ansprechen; HL: Hodgkin-Lymphom; k. A. keine Angaben; n: Anzahl; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; PR: Partielles Ansprechen; RF: Risikofaktor; StD: Krankheitsstabilisierung

*Tabelle 15: Nachfolgende Antitumor-Therapien (bei Krankheitsprogression) in Studie SGN35-005 (AETHERA)*

<b>SGN35-005 (AETHERA) Charakteristika Kategorie</b>	<b>Brentuximab Vedotin + BSC N=165</b>	<b>Placebo + BSC N=164</b>
<i>Erhalt einer auf die Studienmedikation nachfolgenden Antitumor-Therapie, n (%)</i>		
Brentuximab Vedotin, n (%)	51 (31)	85 (52)
Multi-Agent-System, n (%)	9 (5)	72 (44)
Single-Agent-System, n (%)	35 (21)	34 (21)
Bestrahlung, n (%)	22 (13)	22 (13)
Allogene Stammzelltransplantation, n (%)	22 (13)	23 (14)
	12 (7)	23 (14)

Datenschnitt 18.08.2014

## 2.6.2 Mortalität

### Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen zwei Datenschnitte vor. Bei den Auswertungen handelt es sich um Interimsanalysen, die finale Analyse ist für 2020 (10-Jahresüberlebensrate) vorgesehen. Weitere Zwischenauswertungen sind für das 6- und 8-Jahres-Überleben geplant.

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

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

Überleben wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (Tabelle 16). Überlebensraten basierend auf diesem Datenschnitt wurden nicht berichtet.

Tabelle 16: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in Studie SGN35-005 (AETHERA) – ITT-Population

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

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

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

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

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

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

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; BV: Brentuximab Vedotin; HL: Hodgkin-Lymphom; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht

## 2.6.3 Morbidität

### Progressionsfreies Überleben

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

**Tabelle 17: Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben (IRF-Bewertung) in Studie SGN35-005 (AETHERA) – ITT-Population**

Endpunkt Studie	Brentuximab Vedotin + BSC			Placebo + BSC			BV + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	Hazard Ratio <sup>2)</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>3)</sup>
Primäre Analyse – Datenschnitt 18.08.2014							
Studie SGN35-005 (AETHERA)	165	60 (36)	42,9 [30,4; 42,9]	164	75 (46)	24,1 [11,5; n. e.]	0,57 [0,40; 0,81] p = 0,0013

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

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

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

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

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

Für den Endpunkt TTBS liegt eine post-hoc durchgeführte Auswertung vor. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts während der Nachbeobachtung traten in beiden Behandlungsarmen bei ca. gleich vielen Patienten B-Symptome auf. Im Brentuximab-Vedotin++BSC-Arm waren 13 % der Patienten, im Vergleichsarm waren 12 % der Patienten betroffen (Tabelle 18).

**Tabelle 18: Ergebnisse Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (TTBS) in Studie SGN35-005 (AETHERA) – ITT-Population**

Endpunkt Studie	Brentuximab Vedotin + BSC			Placebo + BSC			BV + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	N <sup>1)2)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	Hazard Ratio <sup>3)</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>4)</sup>
Nachbeobachtung – Datenschnitt 14.10.2015							
Studie SGN35-005 (AETHERA)	165	21 (13)	n. e.	161	20 (12)	n. e.	0,89 [0,48; 1,65] p = 0,72

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

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

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

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

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

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

Der Endpunkt TTAllo wurde post-hoc definiert und ausgewertet (Tabelle 19). In der SGN35-005 (AETHERA)-Studie begannen bis zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts (14.10.2015) 9 % der Patienten unter Brentuximab Vedotin + BSC und 15 % der Patienten unter Placebo + BSC eine allogene Stammzelltransplantation (HR = 0,56; 95%-KI [0,29; 1,05]; p = 0,07).

Tabelle 19: Ergebnisse Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (TTAllo) in Studie SGN35-005 (AETHERA) – ITT-Population

Endpunkt Studie	Brentuximab Vedotin + BSC			Placebo + BSC			BV + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	Hazard Ratio <sup>2)</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>3)</sup>
Nachbeobachtung – Datenschnitt 14.10.2015							
Studie SGN35-005 (AETHERA)	165	15 (9)	n. e.	164	25 (15)	n. e.	0,56 [0,29; 1,05] p = 0,07

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

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

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

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; BV: Brentuximab Vedotin; HL: Hodgkin-Lymphom; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; TTAllo: Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation

### EQ-5D Visual Analogue Scale

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

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

Tabelle 20: Rücklaufquote für EQ-5D-VAS in Studie SGN35-005 (AETHERA) – ITT-Population

Studie SGN35-005 (AETHERA)	Brentuximab Vedotin + BSC N=165	Placebo + BSC N=164
Rücklaufquote – Erwartete Werte <sup>1)</sup>		
Baseline Vervollständig/erwartet, n (%)	139/156 (89)	128/154 (83)
Ende der Behandlung Vervollständig/erwartet, n (%)	146/165 (88)	142/164 (87)

Studie SGN35-005 (AETHERA)	Brentuximab Vedotin + BSC N=165	Placebo + BSC N=164
<b>Rücklaufquote – Erwartete Werte<sup>1)</sup></b>		
24 Monate Vervollständigter/erwartet, n (%)	115/136 (85)	110/138 (80)
<b>Rücklaufquote – ITT-Population</b>		
Studienbeginn Vervollständigter/ITT-Population, n (%)	139/165 (84)	128/164 (78)
Ende der Behandlung Vervollständigter/ITT-Population, n (%)	146/165 (88)	142/164 (87)
24 Monate Vervollständigter/ITT-Population, n (%)	115/165 (70)	110/164 (67)

<sup>1)</sup> Bezug: Datenschnitt 19.09.2014

Abkürzungen: BSC: Best Supportive Care; N: Anzahl Patienten in der Auswertung

Im Verlauf von Studienbeginn bis Monat 24 kann ein leichter Anstieg des mittleren VAS-Wertes beobachtet werden. Im Interventionsarm Brentuximab Vedotin + BSC lag der mittlere VAS-Wert bei 77,6 und nach 24 Monaten bei 85,4 Punkten. Der Mittelwert stieg auch im Vergleichsarm Placebo + BSC leicht an, von 77,9 zu Studienbeginn auf 85,0 nach 24 Monaten und war zu den Messzeitpunkten nicht von der Verumgruppe zu unterscheiden (siehe Tabelle 21). Eine statistische Analyse der Veränderung im Vergleich zu Baseline wurde nicht vorgenommen. Bezogen auf die Erhebungszeitpunkte war eine Varianz der berichteten Antwortwerte zu beobachten, wobei unklar bleibt, wie diese zu erklären ist.

*Tabelle 21: Zusammenfassung der Ergebnisse für EQ-5D-VAS in Studie SGN35-005 (AETHERA) – ITT-Population (ohne Imputation fehlender Werte)<sup>1)</sup>*

SGN35-005 (AETHERA)	Brentuximab Vedotin + BSC			Placebo + BSC			BV + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>2)</sup>	n <sup>3)</sup>	Mittelwert [95%-KI]	N <sup>2)</sup>	n <sup>3)</sup>	Mittelwert [95%-KI]	Mean Difference [95%-KI]
Studienbeginn	165	139	77,6 (75,3; 80,0)	164	128	77,9 (75,6; 80,2)	-0,30 [-3,61; 3,01]
12 Monate	165	93	83,7 (81,0; 86,4)	164	99	82,2 (79,4; 84,9)	1,56 [-2,31; 5,43]
24 Monate	165	115	85,4 (82,6; 88,2)	164	110	85,0 (82,2; 87,7)	0,5 [-3,59; 4,40]

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

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

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

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

Der pU hat zusätzlich eine post-hoc generierte Auswertung der EQ-5D-VAS mit Imputation fehlender Werte durchgeführt (siehe Tabelle 22). Der Mittelwert sank in beiden Therapiearmen leicht um 3 bis 4 Punkte ab, wobei die Punktwerte in beiden Armen vergleichbar waren. Zu keinem Erhebungszeitpunkt war ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsarmen zu beobachten.

*Tabelle 22: Zusammenfassung der Ergebnisse für EQ-5D-VAS in Studie SGN35-005 (AETHERA) – ITT-Population (mit Imputation fehlender Werte)<sup>1)</sup>*

SGN35-005 (AETHERA)	Brentuximab Vedotin + BSC			Placebo + BSC			BV + BSC vs. Placebo + BSC
	N <sup>2)</sup>	N <sup>3)</sup>	Mittelwert [95%-KI]	N <sup>2)</sup>	N <sup>3)</sup>	Mittelwert [95%-KI]	Mean Difference [95%-KI]; p-Wert
Studienbeginn	165	139	77,6 (75,3; 80,0)	164	128	77,9 (75,6; 80,3)	-0,30 [-3,61; 3,01] p = 0,86
12 Monate	165	158	77,7 (74,0; 81,3)	164	157	79,9 (76,3; 83,4)	-2,20 [-7,28; 2,89] p = 0,40
24 Monate	165	154	74,6 (69,6; 79,6)	164	155	74,1 (69,3; 79,0)	0,48 [-6,46; 7,41] p = 0,89

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

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

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

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

### Hospitalisierungen (ergänzend dargestellt)

Hospitalisierungen traten bei 41 % der Patienten unter einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin + BSC und bei 37 % der Patienten unter Placebo + BSC auf. Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population (Tabelle 23).

*Tabelle 23: Zusammenfassung der Ergebnisse für Hospitalisierung in Studie SGN35-005 (AETHERA) – ITT-Population*

Studie Endpunkt	Brentuximab Vedotin + BSC N <sup>1)</sup> =165	Placebo + BSC N <sup>1)</sup> =164	BV + BSC vs. Placebo + BSC
SGN35-005 (AETHERA)	Patienten mit Ereignis n <sup>2)</sup> (%)	Patienten mit Ereignis n <sup>2)</sup> (%)	RR [95%-KI] p-Wert <sup>3)</sup>
Hospitalisierungen	68 (41)	61 (37)	1,11 [0,85; 1,45] p = 0,50

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

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

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

## 2.6.4 Subgruppenanalysen

Es waren a priori Subgruppenanalysen basierend auf den Stratifizierungsfaktoren bei Randomisierung, den Baselinecharakteristika und Risikofaktoren allein für den primären Endpunkt PFS sowie für den sekundären Endpunkt OS geplant. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte lediglich deskriptiv, so dass eine Interaktion zwischen den entsprechenden Subgruppen nicht beurteilt werden kann. In der OS-Analyse ergibt sich aus den deskriptiven Daten kein konsistenter Trend für eine der vordefinierten Subgruppen (siehe Studienbericht SGN35-005 (AETHERA), Abbildung 14.2.9). Die Subgruppenanalysen für den nicht bewertungsrelevanten Endpunkt PFS werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt.

## 2.6.5 Sicherheit

Die nachfolgenden Auswertungen zur Sicherheit von Brentuximab Vedotin erfolgten für Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Safety-Population). Zwei Patienten, die ursprünglich dem Kontrollarm zugewiesen waren, bekamen versehentlich eine Dosis des Studienmedikamentes Brentuximab Vedotin verabreicht. Weitere zwei Patienten derselben Behandlungsgruppe zogen ihre Einverständniserklärung zurück. Somit besteht die Safety-Population insgesamt aus 327 Patienten, verteilt auf N=167 im Interventionsarm und N=160 im Kontrollarm. Die Behandlungsdauer in Wochen war unter Placebo mit 33,9 Wochen etwas kürzer als unter Brentuximab Vedotin mit 38,3 Wochen. In beiden Behandlungsarmen wurden insgesamt jedoch etwa gleich viele Zyklen verabreicht (Intervention: 12 Zyklen; Kontrolle: 11 Zyklen). Ein Einfluss der um vier Wochen verlängerten Behandlungszeit auf die Nebenwirkungen ist dennoch denkbar.

Für die Auswertung der Sicherheitsergebnisse wurde im Studienbericht zur Studie SGN35-005 (AETHERA) eine deskriptive Statistik gewählt. Die Darstellung der Effektschätzer für die entsprechenden Sicherheitsendpunkte basiert auf eigenen Berechnungen.

### Unerwünschte Ereignisse

Unter einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin + BSC trat fast bei jedem Patienten (98 %) in der Studie SGN35-005 (AETHERA) ein unerwünschtes Ereignis auf. 56 % der Patienten erlitten ein UE  $\geq 3$ , 25 % ein schwerwiegendes UE und 32 % der Patienten im Interventionsarm brachen die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab. Im Vergleichsarm erlitten mit 89 % weniger Patienten mindestens ein UE. Die UE NCI-CTCAE Grad  $\geq 3$ , schwerwiegende UE und Therapieabbrüche aufgrund von UE fielen unter einer Placebo-Behandlung deutlich geringer aus als unter einer Brentuximab-Vedotin-Behandlung, was sich auch in einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapien abbildet (Tabelle 24).

**Tabelle 24: Zusammenfassung der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse in Studie SGN35-005 (AETHERA) - Safety-Population**

Studie Endpunkt	Brentuximab Vedotin + BSC N <sup>1</sup> =167 <sup>2</sup>	Placebo + BSC N <sup>1</sup> =160 <sup>2</sup>	BV + BSC vs. Placebo + BSC
SGN35-005 (AETHERA)	Patienten mit Ereignis <sup>5</sup> , n (%)	Patienten mit Ereignis <sup>5</sup> , n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>3</sup>
UE	163 (98)	142 (89)	-
UE des NCI-CTCAE-Grades $\geq$ 3	93 (56)	51 (32)	1,75 [1,34; 2,27] p < 0,0001
SUE <sup>4</sup>	41 (25)	20 (13)	1,96 [1,20; 3,20] p = 0,007
Therapieabbruch aufgrund von UE	54 (32)	10 (6)	5,17 [2,73; 9,80] p < 0,00001

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

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

<sup>3</sup>) Eigene Berechnung

<sup>4</sup>) Definiert als neu aufgetreten (zu Baseline nicht bestehend) oder verschlechternd nach erster Dosis des Studienmedikamentes

<sup>5</sup>) Alle Ereignisse ab Prä-Dosis von Studientag 1 bis zum Ende des Berichtszeitraums der Sicherheit

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

### Häufige unerwünschte Ereignisse ( $\geq$ 10 %), UE von besonderem Interesse

In Tabelle 25 sind die in Studie SGN35-005 (AETHERA) bei  $\geq$  10 % der Patienten aufgetretenen unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Term wiedergegeben.

Unter der Behandlung mit Brentuximab Vedotin + BSC wiesen deutlich mehr Patienten Erkrankungen des Nervensystems, des Blutes und des lymphatischen Systems sowie gastrointestinale Erkrankungen auf. Das zeigte sich insbesondere durch das Auftreten von peripheren Neuropathien, Neutropenien, gastrointestinalen Beschwerden wie z. B. Erbrechen und Diarrhoe oder durch Gewichtsverlust (Tabelle 25). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant.

Eine Zusammenfassung zum Auftreten peripherer Neuropathien findet sich in Tabelle 26. In der Studie SGN35-005 (AETHERA) wiesen 67 % (darunter 13 % mit Schweregrad 3) der Patienten unter Brentuximab Vedotin + BSC eine periphere Neuropathie auf, im Vergleichsarm waren es insgesamt nur 19 % (darunter 1 % mit Schweregrad 3) der Patienten (RR = 3,46; 95%-KI [2,48; 4,83]; p < 0,00001).

Eine Rückbildung (definiert auch als die Wiederherstellung des Ausgangsstatus) aller peripheren Neuropathien zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung erfuhren 59 % der Patienten im Interventionsarm und 87 % der Patienten im Kontrollarm. Entsprechend blieben in der Studienpopulation bei 41 % unter Brentuximab Vedotin und 13 % unter Placebo weiterhin periphere Neuropathien bestehen. Die meisten peripheren Neuropathien wurden dem Schweregrad 1 zugeordnet (Tabelle 28).

*Tabelle 25: Zusammenfassung der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse gemäß MedDRA Systemorganklasse und Preferred Term mit Inzidenz  $\geq 10\%$  in Studie SGN35-005 (AETHERA) – Safety-Population*

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Brentuximab Vedotin + BSC N <sup>1</sup> =167 <sup>2</sup> )	Placebo + BSC N <sup>1</sup> =160 <sup>2</sup> )	BV + BSC vs. Placebo + BSC
	Patienten mit Ereignis, n (%)	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>3</sup> )
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>116 (69)</b>	<b>48 (30)</b>	<b>2,32 [1,79; 2,99]; p &lt; 0,00001</b>
Kopfschmerz	19 (11)	13 (8)	
Parästhesie	16 (10)	2 (1)	
Periphere motorische Neuropathie	38 (23)	3 (2)	
Periphere sensorische Neuropathie	94 (56)	25 (16)	
<b>Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems</b>	<b>79 (47)</b>	<b>32 (20)</b>	<b>2,37 [1,67; 3,35]; p &lt; 0,0001</b>
Neutropenie	58 (35)	19 (12)	
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	<b>91 (54)</b>	<b>50 (31)</b>	<b>1,74 [1,33; 2,28]; p &lt; 0,0001</b>
Bauchschmerz	23 (14)	5 (3)	
Diarrhoe	33 (20)	16 (10)	
Erbrechen	27 (16)	11 (7)	
Obstipation	21 (13)	5 (3)	
Übelkeit	36 (22)	12 (8)	
<b>Atemwegs-, thorakale und Mediastinalerkrankungen</b>	<b>67 (40)</b>	<b>53 (33)</b>	<b>1,21 [0,91; 1,62]; p = 0,19</b>
Dyspnoe	21 (13)	10 (6)	
Husten	35 (21)	26 (16)	
<b>Erkrankungen der Haut und Unterhaut</b>	<b>62 (37)</b>	<b>61 (38)</b>	<b>0,97 [0,74; 1,29]; p = 0,85</b>
Juckreiz	20 (12)	12 (8)	
Nachtschweiß	12 (7)	18 (11)	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>80 (48)</b>	<b>66 (41)</b>	<b>1,16 [0,91; 1,48]; p = 0,23</b>
Fieber	31 (19)	25 (16)	
Müdigkeit	40 (24)	29 (18)	
Schüttelfrost	17 (10)	8 (5)	

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Brentuximab Vedotin + BSC N <sup>1)</sup> =167 <sup>2)</sup>	Placebo + BSC N <sup>1)</sup> =160 <sup>2)</sup>	BV + BSC vs. Placebo + BSC
	Patienten mit Ereignis, n (%)	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>3)</sup>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>100 (60)</b>	<b>80 (50)</b>	<b>1,20 [0,98; 1,46]; p = 0,08</b>
Infektionen der oberen Atemwege	44 (26)	37 (23)	
<b>Untersuchungen</b>	<b>45 (27)</b>	<b>31 (19)</b>	<b>1,39 [0,93; 2,08] p = 0,11</b>
Gewichtsverlust	32 (19)	9 (6)	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen</b>	<b>40 (24)</b>	<b>20 (13)</b>	<b>1,92 [1,17; 3,13]; p = 0,009</b>
Appetitverlust	20 (12)	9 (6)	
<b>Skelettmuskulatur- und Binde- gewebskrankungen</b>	<b>75 (45)</b>	<b>50 (31)</b>	<b>1,44 [1,08; 1,91]; p = 0,01</b>
Arthralgie	30 (18)	15 (9)	
Muskelspasmen	18 (11)	9 (6)	
Myalgie	18 (11)	6 (4)	
Rückenschmerz	15 (9)	16 (10)	

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

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

<sup>3)</sup> Eigene Berechnung

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

*Tabelle 26: Zusammenfassung der Ergebnisse für das Auftreten von peripherer Neuropathie gemäß MedDRA Systemorganklasse und Preferred Term in Studie SGN35-005 (AETHERA) – Safety-Population*

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Brentuximab Vedotin + BSC N <sup>1)</sup> =167 <sup>2)</sup>	Placebo + BSC N <sup>1)</sup> =160 <sup>2)</sup>	BV + BSC vs. Placebo + BSC
	Patienten mit Ereignis, n (%)	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>3)</sup>
Jegliche periphere Neuropathie	112 (67)	31 (19)	3,46 [2,48; 4,83]; p < 0,00001
Parästhesie	16 (10)	2 (1)	
Periphere motorische Neuropathie	38 (23)	3 (2)	
Periphere sensorische Neuropathie	94 (56)	25 (16)	
Muskelschwäche	8 (5)	1 (1)	

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Brentuximab Vedotin + BSC N <sup>1)</sup> =167 <sup>2)</sup>	Placebo + BSC N <sup>1)</sup> =160 <sup>2)</sup>	BV + BSC vs. Placebo + BSC
	Patienten mit Ereignis, n (%)	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>3)</sup>
Hypoästhesie	2 (1)	5 (3)	
Gangstörung	1 (1)	1 (1)	
Neuralgie	1 (1)	1 (1)	
Amyotrophie	1 (1)	0	
Verminderter Vibrationssinn	1 (1)	0	
Hyporeflexie	1 (1)	0	
Peroneuslähmung	1 (1)	0	
Sensorische Störung	1 (1)	0	

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

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

<sup>3)</sup> Eigene Berechnung

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

*Tabelle 27: Zusammenfassung der Ergebnisse für periphere Neuropathie gemäß MedDRA Systemorganklasse und Preferred Term Grad 3 in Studie SGN35-005 (AETHERA) – Safety-Population*

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Brentuximab Vedotin + BSC N <sup>1)</sup> =167 <sup>2)</sup>	Placebo + BSC N <sup>1)</sup> =160 <sup>2)</sup>	BV + BSC vs. Placebo + BSC
	Patienten mit Ereignis, n (%)	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>3)</sup>
Jegliche periphere Neuropathie Grad 3	22 (13)	2 (1)	10,54 [2,52; 44,09]; p = 0,001
Parästhesie	3 (2)	0	
Periphere motorische Neuropathie	10 (6)	1 (1)	
Periphere sensorische Neuropathie	17 (10)	2 (1)	
Verminderter Vibrationssinn	1 (1)	0	
Hyporeflexie	1 (1)	0	

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

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

<sup>3)</sup> Eigene Berechnung

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

*Tabelle 28: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Rückbildung peripherer Neuropathie gemäß MedDRA Systemorganklasse und Preferred Term in Studie SGN35-005 (AETHERA) – Safety-Population*

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Brentuximab Vedotin + BSC N <sup>1)</sup> =112 <sup>2)</sup>	Placebo + BSC N <sup>1)</sup> =31 <sup>2)</sup>
	Patienten mit Ereignis, n (%)	Patienten mit Ereignis, n (%)
<b>Status zum Ende der Behandlung</b>		
Patienten mit Rückbildung aller PN-Ereignisse <sup>3)</sup>	21 (19)	21 (68)
Patienten mit weiter bestehenden PN-Ereignissen <sup>4)</sup>	91 (81)	10 (32)
Grad 1	45 (40)	7 (23)
Grad 2	31 (28)	2 (6)
Grad 3	15 (13)	1 (3)
<b>Status zur letzten Nachbeobachtung</b>		
Patienten mit Rückbildung aller PN-Ereignisse <sup>3)</sup>	66 (59)	27 (87)
Patienten mit weiter bestehenden PN-Ereignissen zur letzten Nachbeobachtung	46 (41)	4 (13)
Grad 1	31 (28)	1 (3)
Grad 2	11 (10)	3 (10)
Grad 3	4 (4)	0

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

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

<sup>3)</sup> Rückbildung ist definiert als Ereignisstatus, der wiederhergestellt/gelöst oder mit Folgen wiederhergestellt/gelöst wird, oder als (für bereits bestehende Ereignisse) eine Wiederherstellung des Ausgangsstatus oder geringeren Schweregrades bei der letzten Bewertung.

<sup>4)</sup> Ereignisse, die weder gelöst werden konnten noch eine Wiederherstellung zum Ausgangsstatus erreicht wurde, zum Ende der Behandlung oder 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, je nachdem was später eintritt.

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

### **3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen**

#### **3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Brentuximab Vedotin**

Gemäß Zulassung ist Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT). Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) unterhält 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. Die Erstzulassung durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) besteht seit dem 25. Oktober 2012, die Zulassung für das neue Anwendungsgebiet wurde am 24. Juni 2016 erteilt.

Die vorliegende Nutzenbewertung zu Brentuximab Vedotin basiert auf der Zulassungsstudie SGN35-005 (AETHERA). Von einer Übertragbarkeit der Zulassungspopulation auf den deutschen Versorgungskontext ist auszugehen. Entsprechend der Zulassung werden in der vorliegenden Nutzenbewertung diejenigen Patienten fokussiert, die das gesamte Indikationsgebiet zu Brentuximab Vedotin abbilden.

#### **3.2 Design und Methodik der Studie SGN35-005 (AETHERA)**

Bei der Zulassungsstudie SGN35-005 (AETHERA) handelt es sich um eine randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie im Parallelgruppendesign. Die Patientenpopulation bestand aus erwachsenen Patienten mit Hodgkin-Lymphom (HL) und hohem Progressions-/Rezidivrisiko nach einer autologen Stammzelltransplantation. Ein erhöhtes Risiko war gekennzeichnet durch das Vorliegen von mindestens einem der folgenden Risikofaktoren:

- HL refraktär gegenüber der vorherigen Therapie (Standard-Erstlinien-Chemotherapie oder kombinierter Chemo-Strahlentherapie)
- HL Rezidiv oder Progression < 12 Monate nach Ende der vorangegangenen Therapie (Standard-Erstlinien-Chemotherapie oder kombinierter Chemo-Strahlentherapie)
- Extranodalbefall zum Zeitpunkt des Rezidivs vor der ASCT (einschließlich extranodaler Ausbreitung der Knotenmassen in benachbarte lebenswichtige Organe)

Eine Stratifizierung der Population wurde nach refraktär/rezidivierendem Krankheitsstatus nach vorheriger Therapie sowie nach bestem klinischen Ansprechen nach einer Salvage-Therapie, vor einer ASCT vorgenommen.

Die Studie SGN35-005 (AETHERA) wurde im April 2010 begonnen; im August 2014 wurde der letzte Patient für die Primäranalyse beurteilt. Die Langzeit-Nachbeobachtung zum Überlebensstatus ist noch nicht abgeschlossen. Die finale Analyse ist für das Jahr 2020 vorgesehen. Insgesamt wurden 329 Patienten in die Studie randomisiert, N=165 Patienten wurden dem Interventionsarm Brentuximab Vedotin + BSC und N=164 Patienten dem Kontrollarm Placebo + BSC zugeordnet. Zwei Patienten der Kontrollgruppe bekamen versehentlich eine Dosis des Studienmedikamentes verabreicht, zwei weitere Patienten dieser Gruppe zogen ihre Einverständniserklärung zurück. Die Patienten erhielten ambulant 1,8 mg/kg Brentuximab Vedotin i.v. Infusion über 30 Minuten in einem 21-Tage-Zyklus + BSC oder Placebo

+ BSC. Es war eine maximale Anzahl von 16 Zyklen Behandlung vorgesehen, was ca. einem Jahr Behandlung entspricht. Die Dosierung und maximale Zyklen-Anzahl entspricht der deutschen Zulassung im Anwendungsgebiet [13]. Studienteilnehmer und Studienpersonal waren verblindet. Bei Krankheitsprogression war in der AETHERA-Studie eine Aufhebung der Entblindung und der Wechsel auf eine andere Antitumor-Therapie bzw. Folgetherapie möglich. Die Studie wurde in 78 Zentren in 13 Ländern vorwiegend in Europa und Nordamerika durchgeführt.

Die Interventionsgruppe und die Kontrollgruppe der Studie SGN35-005 (AETHERA) waren hinsichtlich ihrer Baselinecharakteristika prinzipiell vergleichbar. Lediglich das Geschlechterverhältnis war etwas ungleich zwischen den Behandlungsgruppen verteilt. Für die männlichen Studienteilnehmer lag das Verhältnis bei 46 % zu 59 %, für die weiblichen Studienteilnehmer bei 54 % zu 41 % (jeweils Interventionsarm vs. Kontrollarm). Seitens des pU werden keine ergänzenden Angaben zum Geschlechterverhältnis gemacht. Im Durchschnitt wurden pro Patient etwa gleich viele Behandlungszyklen verabreicht (Intervention: 12 Zyklen, Kontrolle 11 Zyklen) bei einer Behandlungsdauer von 34 bis 38 Wochen. Aufgrund von Krankheitsprogression wechselten insgesamt 31 % der Patienten im Interventionsarm und 52 % der Patienten im Kontrollarm vorzeitig auf eine nachfolgende Antitumor-Therapie (siehe Tabelle 11 bis Tabelle 15). Aufgrund des Studiendesigns und der dargelegten Studiencharakteristika ist für die Studie SGN35-005 (AETHERA) von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Für den primären Endpunkt PFS war eine Interimsanalyse, bei Vorliegen von 50 % der prognostizierten PFS-Ereignisse, geplant und erfolgte mit Datenschnitt 8. Oktober 2012. Die primäre Datenanalyse und 1. Interimsanalyse des sekundären Endpunktes Gesamtüberleben wurde am 18. August 2014 durchgeführt. In seinem Nutzendossier stellt der pU Ergebnisse eines weiteren Datenschnitts (14. Oktober 2015) dar. Dieser Datenschnitt bietet reifere Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben sowie Ergebnisse für die durch den pU post-hoc definierten Endpunkte (TTBS, TTAlo, EQ-5D-VAS, Hospitalisierung), die für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Für alle anderen in der Nutzenbewertung dargelegten Endpunkte wird der Datenschnitt der primären Analyse berücksichtigt (OS, PFS, EQ-5D-VAS, Sicherheit). Durch den vorzeitigen Therapieabbruch bzw. Beginn einer Folgetherapie bei Krankheitsprogression ergibt sich ein erhöhtes Verzerrungspotential für einzelne Endpunkte als Folge eines Cross-over-Effekts. Zudem war eine Entblindung bei Progression möglich. Weitere Einschränkungen bei der Bewertung der Studienergebnisse ergeben sich auch aufgrund fehlender Angaben zu Beobachtungszeiten ab Studienbeginn.

Darüber hinaus stützt der pU in seinem Nutzendossier den Zusatznutzen von Brentuximab Vedotin insbesondere auf eine Teilpopulation im Anwendungsgebiet. Für diese Teilpopulation Patienten mit  $\geq 2$  Risikofaktoren sind im Dossier post-hoc analysierte Ergebnisse dargestellt. Diese vom pU fokussierte Population deckt nicht das gesamte der Zulassung entsprechende Indikationsgebiet ab, das HL-Patienten mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko ohne Einschränkung auf eine bestimmte Anzahl Risikofaktoren adressiert. Es wurden auch keine Interaktionstests beschrieben, die die Darstellung einer Subgruppe nach den beschriebenen  $\geq 2$  Risikofaktoren rechtfertigt. Aufgrund dessen wurde von einer Berücksichtigung der Ergebnisse dieser Teilpopulation für die Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin abgesehen.

### **3.3 Wirksamkeit**

#### **Mortalität**

Anhand der vorliegenden Interimsanalysen konnte für das Gesamtüberleben kein signifikanter Unterschied zwischen Brentuximab Vedotin und Placebo gezeigt werden (Datenschnitt 18.08.2014: HR = 1,15; 95%-KI [0,67; 1,97]; p = 0,62; Datenschnitt 14.10.2015: HR = 1,12; 95%-KI [0,69; 1,82]; p = 0,66). Das mediane Überleben wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht.

Die geringe Anzahl der Ereignisse spiegelt den natürlichen Verlauf der Erkrankung wider. Die finale Analyse wird für 2020 erwartet, da eine Langzeit-Nachbeobachtung des Überlebensstatus von 10 Jahren vorgesehen ist.

Die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist aufgrund der begrenzten Datenreife (verdeutlicht durch das Nicht-Erreichen des medianen Überlebens) sowie des erhöhten Verzerrungspotentials für den Endpunkt gering.

Die Einschätzung zum Verzerrungspotential ergab sich aus der Möglichkeit einer Entblindung bei Krankheitsprogression und dem nachfolgenden Therapiewechsel bzw. Beginn einer Folgetherapie. Aufgrund des Cross-over-Effekts kann der Effekt von Brentuximab Vedotin auf das Gesamtüberleben nicht valide geschätzt werden.

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

Die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen wurde bis zum Datenschnitt 14.10.2015 in beiden Studienarmen nicht erreicht. Mit 13 % Patienten im Brentuximab-Vedotin+-BSC-Arm und 12 % Patienten im Vergleichsarm, die von B-Symptomen betroffen waren, liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor (HR = 0,89; 95%-KI [0,48; 1,65]; p = 0,72).

Das Verzerrungspotential des Endpunktes ist hoch. Es handelt sich um eine post-hoc veranlasste Analyse. Zudem können die Ergebnisse durch eine mögliche Entblindung bei Krankheitsprogression und aufgrund einer informativen Zensierung bei Therapiewechsel bzw. Folgetherapie verzerrt sein. Die Daten sind deshalb mit Vorsicht zu interpretieren. Zudem ist die klinische Relevanz des Endpunktes fraglich zu sehen. Eine B-Symptomatik tritt in späteren Stadien im Allgemeinen zwar häufiger auf, ist jedoch auch immer in Kombination mit anderen allgemeinen Symptomen und Parametern zu betrachten, da diese nicht als Alleinstellungsmerkmal für hochmaligne lymphatische Tumore gelten.

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

In der SGN35-005-(AETHERA)-Studie begannen bis zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts (14.10.2015) 9 % der Patienten unter Brentuximab Vedotin + BSC und 15 % der Patienten unter Placebo + BSC eine allogene Stammzelltransplantation. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (HR = 0,56; 95%-KI [0,29; 1,05]; p = 0,07).

Die Aussagesicherheit des Ergebnisses ist aufgrund verschiedener Aspekte limitiert (mögliche Entblindung, informative Zensierung). Der Endpunkt wurde im Rahmen des Nutzendossiers zu Brentuximab Vedotin post-hoc definiert. Wesentliche Informationen über die Umstände des Therapiewechsels sowie die Relevanz der Therapie für die Studienpopulation werden vom pU

nicht beschrieben. So ist eine allogene Transplantation nur bei sehr fortgeschrittenem HL indiziert und wird in der Regel bei einem sehr geringen Anteil der HL-Patienten durchgeführt.

Zudem ist wie für die Bewertung anderer Endpunkte unklar, ob die Verblindung bei Therapiewechsel aufrechterhalten wurde, da eine Entblindung bei Fortschreiten der Erkrankung generell möglich war.

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

Die Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes wurde in der SGN35-005 (AETHERA) mit der VAS des EQ-5D erfasst. Die Rücklaufquote war während des gesamten Beobachtungszeitraums hoch und lag bezogen auf die erwarteten Werte durchgehend über 80 % und somit im Bereich für akzeptable Teilnahmeraten.

Die Ergebnisse der mittleren VAS-Werte zeigen sowohl für die Auswertung ohne als auch mit Imputation fehlender Werte zu allen Erhebungszeitpunkten, dass sich die Behandlungsgruppen nicht wesentlich voneinander unterscheiden. Statistische Analysen der Veränderung im Vergleich zu Baseline und Responderanalysen wurden nicht durchgeführt.

Da der Endpunkt erst mit der Protokolländerung 2 am 16.08.2010 in die Studie aufgenommen wurde, sind für die bis dahin 17 randomisierten Patienten keine EQ-5D-Daten verfügbar. Ebenso fehlen Daten für zwei Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben. Insgesamt fehlen Baseline-Werte für ca. 5 % der Studienpopulation. Darüber hinaus ist ungewiss, ob die mögliche Entblindung bei Krankheitsprogress einen Einfluss auf die Erhebung des Endpunktes hatte. Eine Verzerrung der Ergebnisse kann abschließend nicht ausgeschlossen werden.

### **Hospitalisierungen** (ergänzend dargestellt)

Hospitalisierungen traten bei 41 % der Patienten unter einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin + BSC und bei 37 % der Patienten unter Placebo + BSC auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte sich nicht (RR = 1,11; 95%-KI [0,85; 1,45]; p = 0,50).

### **3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit**

Bei hohem Verzerrungspotential zeigten sich für die berücksichtigten Endpunkte der Kategorien Morbidität und Mortalität keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Brentuximab Vedotin + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

Der primäre Endpunkt PFS wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

### **3.4 Lebensqualität**

Zur Bewertung der Lebensqualität wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

### 3.5 Sicherheit

Die bewertete Safety-Population besteht aus 327 Patienten, verteilt auf N=167 im Interventionsarm und N=160 im Kontrollarm. Zwei Patienten, die ursprünglich dem Kontrollarm zugewiesen waren, bekamen versehentlich eine Dosis des Studienmedikamentes Brentuximab Vedotin verabreicht. Weitere zwei Patienten derselben Behandlungsgruppe zogen ihre Einverständniserklärung zurück. In beiden Behandlungsarmen wurden insgesamt etwa gleich viele Zyklen verabreicht (Intervention: 12 Zyklen; Kontrolle: 11 Zyklen). Dennoch unterschied sich die Behandlungsdauer der Gruppen um ca. 4 Wochen, was das Auftreten von Nebenwirkungen beeinflussen könnte. Die Behandlungsdauer war unter Placebo 33,9 Wochen, unter Brentuximab Vedotin 38,3 Wochen.

Das Verzerrungspotential der Sicherheitsendpunkte wird insgesamt als niedrig angesehen. Aufgrund der subjektiven Komponente bei der Erhebung peripherer Neuropathien und der Möglichkeit einer vorzeitigen Entblindung bei Krankheitsprogress ist die Ergebnissicherheit für das Auftreten peripherer Neuropathien möglicherweise eingeschränkt.

#### Unerwünschte Ereignisse

Unter Brentuximab Vedotin zeigte sich ein statistisch signifikant höheres Risiko für das Auftreten von UE NCI-CTCAE-Grad  $\geq 3$  (RR = 1,75; 95%-KI [1,34; 2,27];  $p < 0,0001$ ) und schwerwiegenden UE (RR = 1,96; 95%-KI [1,20; 3,20];  $p = 0,007$ ). Darüber hinaus war das Risiko für Therapieabbrüche aufgrund von UE im Vergleich zu Placebo durch die Prüfmedikation fünffach erhöht (RR = 5,17; 95%-KI [2,73; 9,80];  $p < 0,00001$ ).

#### Häufige unerwünschte Ereignisse ( $\geq 10\%$ ), UE von besonderem Interesse

Zu den UEs von besonderem Interesse zählt insbesondere die Inzidenz peripherer Neuropathien.

Bei den bei  $\geq 10\%$  der Patienten aufgetretenen unerwünschten Ereignissen zeigte sich unter anderem für das Auftreten von peripheren Neuropathien, Neutropenien, gastrointestinalen Beschwerden wie z. B. Erbrechen und Diarrhoe oder durch Gewichtsverlust ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Brentuximab Vedotin.

So ist das Risiko für das Auftreten peripherer Neuropathien unter Brentuximab etwa dreifach erhöht (RR = 3,46; 95%-KI [2,48; 4,83];  $p < 0,00001$ ). Periphere Neuropathien des Grades 3 waren unter Brentuximab signifikant häufiger. Zwar handelt es sich bei peripherer Neuropathie um teilweise reversible Ereignisse, jedoch zeigte sich, dass bei einem größeren Anteil an Patienten unter Brentuximab im Vergleich zu Placebo die peripheren Neuropathien als Status der letzten Nachbeobachtung bestehen blieben (41 % vs. 13 %).

#### 3.5.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Anhand der Studiendaten lässt sich ein erhöhtes Risiko für UE NCI-CTCAE-Grad  $\geq 3$ , SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE durch Brentuximab Vedotin im Vergleich zu Placebo ableiten. Zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse, die mit einem erhöhten Risiko einhergehen, zählen vor allem periphere Neuropathien.

## **4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Anwendung von Brentuximab Vedotin sollte unter der Aufsicht eines in der Anwendung von Krebsmedikamenten erfahrenen Arztes erfolgen. Bei mit Brentuximab Vedotin behandelten Patienten kann eine Reaktivierung des John-Cunningham-Virus (JCV) auftreten, die zu einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) und zum Tod führen kann.

Die Patienten sollten genau auf neue oder sich verschlechternde neurologische und kognitive Anzeichen oder Symptome für Verhaltensveränderungen, die möglicherweise auf eine PML hinweisen, überwacht werden. Die Verabreichung von Brentuximab Vedotin sollte bei jedem Verdacht auf PML unterbrochen werden. Die Verabreichung der Brentuximab-Vedotin-Dosen muss dauerhaft eingestellt werden, wenn die Diagnose von PML bestätigt wird.

Der Arzt sollte insbesondere auf Symptome achten, die auf eine PML hinweisen und die der Patient möglicherweise nicht bemerkt (z. B. kognitive, neurologische oder psychiatrische Symptome).

Bei Patienten, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden, wurde akute Pankreatitis beobachtet. Über Fälle mit tödlichem Ausgang wurde berichtet.

Patienten sollen engmaschig hinsichtlich neu auftretender oder sich verschlimmernder Schmerzen im Abdomen kontrolliert werden. Bei Verdacht auf akute Pankreatitis sollte die Gabe von Brentuximab Vedotin ausgesetzt werden. Wenn sich die Diagnose einer akuten Pankreatitis bestätigt, muss Brentuximab Vedotin abgesetzt werden.

## 5 Zusammenfassung der Bewertung

Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ HL mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT. Die Nutzenbewertung von Brentuximab Vedotin basiert auf der zulassungs begründenden Studie SGN35-005 (AETHERA). Es handelt sich bei der Studie SGN35-005 (AETHERA) um eine knappe Beschreibung der Studie.

Die Ergebnisse der Studie SGN35-005 (AETHERA) werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Brentuximab Vedotin ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 29: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

Endpunkt <sup>1)</sup>	BV + BSC vs. Placebo + BSC	Effekt
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben (OS)	1. Interimsanalyse HR = 1,15; 95%-KI [0,67; 1,97]; p = 0,62 2. Interimsanalyse HR = 1,12; 95%-KI [0,69; 1,82]; p = 0,66	↔
<b>Morbidität</b>		
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (TTBS)	HR = 0,89; 95%-KI [0,48; 1,65]; p = 0,72	↔
Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (TTAllo)	HR = 0,56; 95%-KI [0,29; 1,05]; p = 0,07	↔
EQ-5D-VAS <sup>1)</sup>	k. A.	↔
<b>Sicherheit</b>		
UE des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3	RR = 1,75; 95%-KI [1,34; 2,27]; p < 0,0001	↓↓
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	RR = 1,96; 95%-KI [1,20; 3,20]; p = 0,007	↓↓
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	RR = 5,17; 95%-KI [2,73; 9,80]; p < 0,00001	↓↓
Periphere Neuropathien	RR = 3,46; 95%-KI [2,48; 4,83]; p < 0,00001	↓
Hospitalisierungen	RR = 1,11; 95%-KI [0,85; 1,45]; p = 0,50	↔

<sup>1)</sup> Die Ergebnisse der EQ-5D-VAS wurden nach Erhebungszeitpunkt ausgewertet. Eine statistische Analyse der Veränderung im Vergleich zu Baseline wurde nicht vorgenommen.

## Referenzen

1. **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.
2. **European Medicines Agency (EMA).** Adcetris (Brentuximabvedotin): Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit, EMA/400985/2016, EMEA/H/C/002455 [online]. London (GBR): EMA; 26.08.2016. [Zugriff: 05.10.2016]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002455/WC500135004.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002455/WC500135004.pdf).
3. **European Medicines Agency (EMA).** Draft guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man; EMA/CHMP/205/95/Rev.5 [online]. London (GBR): EMA; 25.02.2016. [Zugriff: 23.08.2016]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/03/WC500203320.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/03/WC500203320.pdf).
4. **European Medicines Agency (EMA).** Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; EMA/CHMP/205/95/Rev.4 [online]. London (GBR): EMA; 13.12.2012. [Zugriff: 23.08.2016]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf).
5. **Herold G.** Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln; Herold; 2015.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe).** S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten; Langversion 1.0 [online]. AWMF-Nr. 018/029OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 02.2013. [Zugriff: 23.08.2016]. URL: [http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx\\_sbdownloader/S3\\_Hodgkin-OL-Langversion.pdf](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3_Hodgkin-OL-Langversion.pdf).
7. **Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al.** Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7(11):1630-1636.
8. **Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al.** Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;385(9980):1853-1862.
9. **Seattle Genetics.** A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT); clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.
10. **Seattle Genetics.** A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT); statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2014.

11. **Seattle Genetics, Millennium Pharmaceuticals.** A Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients at High Risk of Residual Hodgkin Lymphoma Following Stem Cell Transplant (The AETHERA Trial) [online]. NCT01100502. In: ClinicalTrials.gov. 12.04.2016. [Zugriff: 23.08.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01100502>.
12. **Takeda.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Brentuximab Vedotin (Adcetris) [unveröffentlicht]. 2016.
13. **Takeda.** Fachinformation Adcetris 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 24.06.2016.