Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (Opdivo®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4 F

Zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 16.12.2016

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **5**
Abbildungsverzeichnis **13**
Abkürzungsverzeichnis **16**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **20**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 21
4.2 Methodik 34
4.2.1 Fragestellung 34
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 35
4.2.3 Informationsbeschaffung 39
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 39
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 39
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 41
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 42
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 42
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 45
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 45
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 45
4.2.5.3 Meta-Analysen 52
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 54
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 56
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 59
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 63
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 63
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 64
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 67
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 68
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 71
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 72
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT 72
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 75
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 75
4.3.2 Weitere Unterlagen 76
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 76

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 76
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 76
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 77
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 77
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 79
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 79
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 79
4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 80
4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 81
4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 83
4.3.2.2.1.4 Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien 83
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 84
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 85
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 85
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 86
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 86
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 87
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 88
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 90
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 92
4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen 93
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 95
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 95
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 127
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 131
4.3.2.3.3.1 Endpunkte Mortalität – weitere Untersuchungen 133
4.3.2.3.3.2 Endpunkt Morbidität: Rückgangsrate der B-Symptomatik – weitere Untersuchungen 158
4.3.2.3.3.3 Endpunkt Morbidität: Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen 162
4.3.2.3.3.4 Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen 177
4.3.2.3.3.5 Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D – weitere Untersuchungen 188
4.3.2.3.3.6 Endpunkte Verträglichkeit – weitere Untersuchungen 194
4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 202
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 260
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 265
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 265
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 267
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 276
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 277

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 277
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 277
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 279
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 279
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 280
4.7 Referenzliste 281
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 286
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 304
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 311
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 315
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 370
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 417

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Übersicht über Ein- und Aussschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung 23

Tabelle 4-2: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus den gepoolten Studien CA209-205 und CA209-039 27

Tabelle 4-3: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung 38

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71

Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72

Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 73

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74

Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 77

Tabelle 4-17: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 77

Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 78

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 78

Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 78

Tabelle 4-21: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80

Tabelle 4-22: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel....81

Tabelle 4-23: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien....83

Tabelle 4-24: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien....84

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 85

Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 85

Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....86

Tabelle 4-28: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88

Tabelle 4-29: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....89

Tabelle 4-30: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen 92

Tabelle 4-31: Studienpool – weitere Untersuchungen 94

Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....96

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....99

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....101

Tabelle 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulationen: Details – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110

Tabelle 4-36: Zusatzanalyse: Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulationen: Details – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CA209-205 Kohorte C gesamt)....112

Tabelle 4-37: Vorherige Krebs-bedingte Therapien der eingeschlossenen Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113

Tabelle 4-38: Zusatzanalyse: Vorherige Krebs-bedingte Therapien der eingeschlossenen Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CA209-205 Kohorte C gesamt) 114

Tabelle 4-39: Vorherige Krebs-bedingte systemische Therapien der eingeschlossenen Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115

Tabelle 4-40: Zusatzanalyse: Vorherige Krebs-bedingte systemische Therapien der eingeschlossenen Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CA209-205 Kohorte C gesamt) 118

Tabelle 4-41: Folgetherapie in den eingeschlossenen Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119

Tabelle 4-42: Zusatzanalyse: Folgetherapie in den eingeschlossenen Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CA209-205 Kohorte C gesamt)....121

Tabelle 4-43: Beobachtungs- und Behandlungsdauer der eingeschlossenen Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121

Tabelle 4-44: Zusatzanalyse: Beobachtungs- und Behandlungsdauer der eingeschlossenen Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CA209-205 Kohorte C gesamt) 122

Tabelle 4-45: Folgetherapie in der eingeschlossenen Studienpopulation Cheah 2016 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124

Tabelle 4-46: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127

Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel....132

Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität – weitere Untersuchungen....133

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität – weitere Untersuchungen 134

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen .135

Tabelle 4-51: Zusatzanalyse: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen (CA209-205 Kohorte C gesamt) 135

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Kaplan-Meier Überlebensraten....136

Tabelle 4-53: Zusatzanalyse: Ergebnisse der Kaplan-Meier Überlebensraten (CA209-205 Kohorte C gesamt)....136

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) – weitere Untersuchungen: nicht für Stammzelltransplantation geeignet – Nivolumab gesamt versus ZVT 143

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität (progressionsfreies Überleben) – weitere Untersuchungen 146

Tabelle 4-56: Zusatzanalyse: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität (progressionsfreies Überleben) – weitere Untersuchungen (CA209-205 Kohorte C gesamt)....146

Tabelle 4-57: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Raten für progressionsfreies Überleben (PFS) 146

Tabelle 4-58: Zusatzanalyse: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Raten für progressionsfreies Überleben (PFS) (CA209-205 Kohorte C gesamt) 147

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität (objektive Ansprechrate) – weitere Untersuchungen....153

Tabelle 4-60: Zusatzanalyse: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität (objektive Ansprechrate) – weitere Untersuchungen (CA209-205 Kohorte C gesamt) 153

Tabelle 4-61: Ergebnisse zur Dauer und Zeit bis zum Ansprechen – weitere Untersuchungen 154

Tabelle 4-62: Zusatzanalyse: Ergebnisse zur Dauer und Zeit bis zum Ansprechen – weitere Untersuchungen (CA209-205 Kohorte C gesamt) 156

Tabelle 4-63: Operationalisierung von Endpunkt Morbidität: Rückgangsrate der B-Symptomatik – weitere Untersuchungen 158

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Rückgangsrate der B-Symptomatik – weitere Untersuchungen 159

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität: Rückgangsrate der B-Symptomatik – weitere Untersuchungen 160

Tabelle 4-66: Zusatzanalyse: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität: Rückgangsrate der B-Symptomatik – weitere Untersuchungen (CA209-205 Kohorte C gesamt) 160

Tabelle 4-67: Operationalisierung von Endpunkt Morbidität: Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen 162

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen 163

Tabelle 4-69: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30- und/oder EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt) – weitere Untersuchungen 164

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt): Ausgangswerte bei Studienbeginn – weitere Untersuchungen 165

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt): Klinisch relevante Verschlechterung – weitere Untersuchungen 175

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt): Klinisch relevante Verbesserung – weitere Untersuchungen 176

Tabelle 4-73: Operationalisierung von Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen 177

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen 178

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt): Ausgangswerte bei Studienbeginn – weitere Untersuchungen 179

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt): Klinisch relevante Verschlechterung – weitere Untersuchungen 186

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt): Klinisch relevante Verbesserung – weitere Untersuchungen 187

Tabelle 4-78: Operationalisierung von Endpunkt generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D – weitere Untersuchungen 188

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D – weitere Untersuchungen 189

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt): Ausgangswerte bei Studienbeginn – weitere Untersuchungen 190

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt): Klinisch relevante Verschlechterung – weitere Untersuchungen 193

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt): Klinisch relevante Verbesserung – weitere Untersuchungen 193

Tabelle 4-83: Operationalisierung von Endpunkt Verträglichkeit – weitere Untersuchungen 195

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit – weitere Untersuchungen 198

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse bis 30 Tage nach Behandlungsende, Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress) – weitere Untersuchungen 199

Tabelle 4-86: Zusatzanalyse: Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse bis 30 Tage nach Behandlungsende, Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress) – weitere Untersuchungen (CA209-205 Kohorte C gesamt) 199

Tabelle 4-87: Hauptanalyse 2 für Endpunkt Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse bis 100 Tage nach Behandlungsende, Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung – weitere Untersuchungen 200

Tabelle 4-88: Ergänzende Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse, die in einem vom Prüfarzt berichteten kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation stehen, bis 30 Tage nach Behandlungsende – weitere Untersuchungen . 200

Tabelle 4-89: Zusatzanalyse: Ergänzende Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse, die in einem vom Prüfarzt berichteten kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation stehen, bis 30 Tage nach Behandlungsende – weitere Untersuchungen (CA209-205 Kohorte C gesamt) 201

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen 202

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Rückgangsrate der B-Symptomatik) aus CA209-205 – weitere Untersuchungen 205

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „Fatigue: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen 207

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „Fatigue: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen 208

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „Übelkeit und Erbrechen: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen 209

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „Übelkeit und Erbrechen: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen 211

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „Schmerz: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen 212

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „Schmerz: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen 213

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „Dyspnoe: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen 215

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „Dyspnoe: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen 216

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „Schlaflosigkeit: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen 217

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „Schlaflosigkeit: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen 219

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „Appetitminderung: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen 220

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „Appetitminderung: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen 222

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „Obstipation: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen 223

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „Obstipation: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen 224

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „Diarrhoe: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen 226

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „Diarrhoe: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen 227

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „finanzielle Schwierigkeiten: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen 228

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „finanzielle Schwierigkeiten: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen 230

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205: „physikalische Funktion: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen 231

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205: „physikalische Funktion: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen 233

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205: „Rollenfunktion: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen 234

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205: „Rollenfunktion: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen 236

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205: „emotionale Funktion: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen 237

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205: „emotionale Funktion: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen 238

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205: „kognitive Funktion: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen 240

Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205: „kognitive Funktion: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen 241

Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205: „soziale Funktion: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen 243

Tabelle 4-119: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205: „soziale Funktion: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen 244

Tabelle 4-120: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205: „gesundheitlicher Status insgesamt: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen 245

Tabelle 4-121: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205: „gesundheitlicher Status insgesamt: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen 247

Tabelle 4-122: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D aus CA209-205: „EQ-5D-VAS: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen 248

Tabelle 4-123: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D aus CA209-205: „EQ-5D-VAS: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen 250

Tabelle 4-124: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D aus CA209-205: „EQ-5D-Indexwert: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen 251

Tabelle 4-125: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D aus CA209-205: „EQ-5D-Indexwert: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen 253

Tabelle 4-126: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliches unerwünschtes Ereignis bis 30 Tage nach Behandlungsende, Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress) – weitere Untersuchungen 254

Tabelle 4-127: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis Grad 3-4 bis 30 Tage nach Behandlungsende, Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress) – weitere Untersuchungen 255

Tabelle 4-128: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis 30 Tage nach Behandlungsende, Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress) – weitere Untersuchungen 257

Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten bis 30 Tage nach Behandlungsende, Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress) – weitere Untersuchungen 258

Tabelle 4-130: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene 269

Tabelle 4-131: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 277

Tabelle 4-132 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-205 371

Tabelle 4-133 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-039 395

Tabelle 4-134 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie von Cheah et al. 2016 408

Tabelle 4-135 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-205 418

Tabelle 4-136 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-039 428

Tabelle 4-137 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Cheah et al. 2016 434

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt 74

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien 82

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen 91

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-205 (Kohorte B; N = 80; Datenschnitt April 2016) 137

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-205 (Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; N = 57; Datenschnitt April 2016) 138

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-039 (wie in Kohorte B behandelt; N = 15; Datenschnitt August 2015) 139

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus Nivolumab gepoolt: gepoolt CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) und CA209-039 (wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt August 2015) (N = 152) 140

Abbildung 4-9: Zusatzanalyse: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-205 (Kohorte C gesamt; Datenschnitt April 2016) (N = 100) 141

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) (entnommen aus Cheah 2016; N = 100) 142

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens (OS): Nivolumab gepoolt CA209-205 Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt + CA209-039 wie in Kohorte B behandelt versus Cheah 2016 („SOC“, Daten ausgelesen) 144

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens (OS): Nivolumab gepoolt CA209-205 Kohorte B + CA209-039 versus Cheah 2016 („SOC“, Daten ausgelesen) 145

Abbildung 4-13: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Mortalität: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-205 (Kohorte B; N = 80; Datenschnitt April 2016) 148

Abbildung 4-14: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Mortalität: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-205 (Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; N = 57; Datenschnitt April 2016) 149

Abbildung 4-15: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Mortalität: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-039 (wie in Kohorte B behandelt; N = 15; Datenschnitt August 2015) 150

Abbildung 4-16: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Mortalität: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus Nivolumab gepoolt: gepoolt CA209-205

(Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) und CA209-039 (wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt August 2015) (N = 152) 151

Abbildung 4-17: Zusatzanalyse: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Mortalität: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-205 (Kohorte C gesamt; N = 100; Datenschnitt April 2016) 152

Abbildung 4-18: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala „Fatigue“ gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen 166

Abbildung 4-19: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen 167

Abbildung 4-20: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala „Schmerz“ gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen 168

Abbildung 4-21: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala „Dyspnoe“ gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandeltDatenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen 169

Abbildung 4-22: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala „Schlaflosigkeit“ gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen 170

Abbildung 4-23: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala „Appetitminderung“ gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen 171

Abbildung 4-24: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala „Obstipation“ gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen 172

Abbildung 4-25: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala „Diarrhoe“ gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen 173

Abbildung 4-26: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala „finanzielle Schwierigkeiten“ gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen 174

Abbildung 4-27: Zeitlicher Verlauf der Funktionsskala „physikalische Funktion“ gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen 180

Abbildung 4-28: Zeitlicher Verlauf der Funktionsskala „Rollenfunktion“ gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen 181

Abbildung 4-29: Zeitlicher Verlauf der Funktionsskala „emotionale Funktion“ gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen 182

Abbildung 4-30: Zeitlicher Verlauf der Funktionsskala „kognitive Funktion“ gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen 183

Abbildung 4-31: Zeitlicher Verlauf der Funktionsskala „soziale Funktion“ gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen 184

Abbildung 4-32: Zeitlicher Verlauf der Funktionsskala „gesundheitlicher Status insgesamt“ gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen 185

Abbildung 4-33: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-VAS gemäß EQ-5D aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen 191

Abbildung 4-34: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-Indexwertes gemäß EQ-5D aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen 192

Abbildung 4-35: Flow-Chart der Studie CA209-205 – Überblick 392

Abbildung 4-36: Flow-Chart der Studie CA209-205 – Detail Kohorte B 393

Abbildung 4-37: Flow-Chart der Studie CA209-205 – Detail Kohorte C 394

Abbildung 4-38: Flow-Chart der Studie CA209-039 407

Abbildung 4-39: Flow-Chart der Studie Cheah 2016 416

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABVD	Adriamycin=Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin
AD	Absolute Differenz der medianen Überlebenszeit
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
BEACOPP	Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison
BMI	Body Mass Index
BMS	Bristol-Myers Squibb
BOR	Bestes Ansprechen (Best Overall Response)
Bren oder BV	Brentuximab Vedotin
BSC	Best Supportive Care
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRF	Datenerhebungsformular (Case Report Form)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTR	Clinical Trials Register
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
DHAP	Dexamethason, Hochdosis Cytarabin (Ara-C), Cisplatin (P)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information

Abkürzung	Bedeutung
DMC	Datenkontrollkomitee (Data Monitoring Committee)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency
EORTC (-QLQ)	European Organization for Research and Treatment of Cancer (Quality of Life Questionnaire)
EP	Endpunkt
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
ESHAP	Etoposid, Methylprednisolon (SH), Cytarabin (Ara-C), Cisplatin (P)
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
FU	Follow-up
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GHSG	Deutsche Hodgkin Studiengruppe (German Hodgkin Study Group)
GVD	Gemcitabin, Vinorelbin, pegylisiertes, liposomales Doxorubicin
GvHD	Graft-versus-Host-Krankheit (Graft versus Host Disease)
HDCT	Hochdosischemotherapie
HR	Hazard Ratio
i.v.	Intravenös
ICE	Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ID	Inzidenzdichte (Incidence Density)
IGEV	Ifosfamid, Gemcitabin, Vinorelbin, Prednisolon
IPS	international prognostic score
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ir	Immunvermittelt (immune related)
IRRC	zentrales unabhängiges Review Kommittee
ITT	Intention to treat

Abkürzung	Bedeutung
IVRS	Interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System)
IWG	International Working Group
k.E.	Kein Ereignis
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KME	Kaplan-Meier-Schätzer der medianen Zeit
KOF	Körperoberfläche
LS MW	Kleinste Quadrate Mittelwert
lt.	Laut
m^2	Quadratmeter
MAX	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
MIN	Minimum
mm	Millimeter
MRT/MRI	Magnetresonanztomografie
MW	Mittelwert
NA	Nicht Anwendbar (nicht berechenbar bzw. nicht berichtet)
NCI	National Cancer Institute
Nivo	Nivolumab
NW	Arzneimittelnebenwirkung(en)
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Progress
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patient Reported Outcomes

Abkürzung	Bedeutung
PT	Preferred Term
Q1	Erstes Quartil
Q2W	Alle 2 Wochen
Q3	Drittes Quartil
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RR	Relatives Risiko (Relative Risk)
RRR	Reversiertes relatives Risiko (umgedrehte Effektrichtung)
SAP	Statistischer Analyseplan
SCT oder SZT	Stammzelltransplantation (Stem Cell Transplantation)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SD	Stable Disease
SE	Standardfehler (Standard Error)
SMD	Standardisierte mittlere Differenz (Standardized Mean Difference)
SOC	Systemorganklasse oder Therapiestandard (Standard of Care)
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Anmerkung:

Zur besseren Lesbarkeit wurde meist die männliche Form (z.B. „Responder“, „Patient“, „Arzt“ usw.) verwendet. Damit ist stets auch die weibliche Form gemeint.

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Gibt es einen medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) mit 3 mg Nivolumab pro kg Körpergewicht (1) gegenüber den vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis von klinischen Studien?

Der G-BA definierte folgende ZVT für erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin (2):

Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen:

- allogene Stammzelltransplantation

oder

- HDCT gefolgt von ASCT (Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation)

Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und unter Berücksichtigung der Vortherapien

Von einer Therapie nach Maßgabe des Arztes sind Strahlen- oder Chemotherapien oder Best-Supportive-Care (BSC) umfasst.

Datenquellen

Zur Erfassung der aktuellen klinischen Evidenz im Hinblick auf die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) wurde eine umfassende Recherche in medizinischen Datenbanken durchgeführt. Die Recherche umfasste sowohl eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials als auch eine Handsuche sowie eine Studienregistersuche in den Registern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, PharmNet.Bund und ICTRP Search Portal.

Die Zulassung von Nivolumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL basiert auf Daten aus nicht-kontrollierten Studien (1). Es lagen zwei relevante einarmige Studien vor. Um die Basis der Zulassungsentscheidung entsprechend abzudecken, wurden die Selektionskriterien hinsichtlich des Studientyps breiter gefasst und es wurden neben (randomisierten) prospektiv geplanten vergleichenden Studien auch nicht-vergleichende Interventionsstudien und Fallserien eingeschlossen.

Zur Darstellung der Ergebnisse sowie zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von Studien ist es erforderlich, dass die notwendigen Informationen so umfassend wie möglich vorliegen. Daher wurden nur Studien eingeschlossen, zu denen die Ergebnisse in Form einer Originalpublikation, eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister oder eines Studienberichts vorlagen. Ausgeschlossen wurden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen oder Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorlagen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Übersicht über Ein- und Aussschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
Studienpopulation	E1: Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom	A1: Nicht erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom
Indikation	E2: Rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	A2: Nicht rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin
Endpunkte	E3: Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit: • Mortalität (z.B. medianes Gesamtüberleben (OS)) • Morbidität (z.B. komplette Remission (CR), Rückgangsrate der B-Symptomatik) • Lebensqualität (z.B. EQ-5D, EORTC) • Verträglichkeit (z.B. unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE))	A3: Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der Verträglichkeit herangezogen werden können
Intervention	E4: Nivolumab bzw. zugelassene Therapieoption wie allogene Stammzelltransplantation, Hochdosischemotherapie (HDCT) gefolgt von autologer Stammzelltransplantation (ASCT) oder Therapie nach Maßgabe des Arztes (Strahlen- oder Chemotherapien oder Best-Supportive-Care) unter Berücksichtigung der Zulassung und unter Berücksichtigung der Vortherapien	A4: Kein Nivolumab bzw. keine zugelassene Therapieoption wie allogene Stammzelltransplantation, Hochdosischemotherapie (HDCT) gefolgt von autologer Stammzelltransplantation (ASCT) oder Therapie nach Maßgabe des Arztes (Strahlen- oder Chemotherapien oder Best-Supportive-Care) unter Berücksichtigung der Zulassung und unter Berücksichtigung der Vortherapien
Dosierung/Applikation	E5: Dosierung nach Fachinformation	A5: Keine Dosierung nach Fachinformation
Publikationstyp	E6: Vollpublikationen	A6: Studien, für die weder eine Volltext-Publikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind (z.B. Konferenz-Abstracts, Letters). Zusätzliche Analysen zu bereits

		identifizierten Studien.
Studiendesign	E7: RCT *	A7: Keine RCT *
Vergleichstherapie	E8: Keine Einschränkungen	A8 -
Veröffentlichungszeitraum	E9: Keine Einschränkungen	A9 -
Sprache	E10: Deutsch oder Englisch	A10: andere Sprache als Deutsch oder Englisch
Dublette	E11: Publikation mit Zusatzinformation	A11: Publikation ohne Zusatzinformation
Studienstatus	E12: Abgeschlossene Studien für die Ergebnisse vorliegen	A12: Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie. *: Die Suche wurde zunächst für RCT durchgeführt und dann auf weitere Studientypen ausgeweitet.		

Ausgeschlossen wurden Studien, die mindestens einem der oben genannten Einschlusskriterien nicht entsprachen.

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

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene wurden die Kategorien hohe, mäßige und geringe Ergebnissicherheit gemäß IQWiG herangezogen (3).

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene zur Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit (s.o.) erfolgte die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG (3) sowie gemäß den Anforderungen der European Medicines Agency (EMA), die regelhaft auch bei der Bewertung von RCT in onkologischen Indikationen herangezogen werden, da hier oft nur eine Zulassungsstudie vorliegt (4, 5). Diese umfassen neben der Größe der Studie Aspekte wie Datenqualität, Ausmaß der statistischen Signifikanz, interne und externe Validität, Konsistenz, klinische Relevanz und Plausibilität der überprüften Hypothese. Die Möglichkeit der Ableitung eines Belegs trotz nur einer Studie wurde bereits bei der Nutzenbewertung von Ticagrelor durch das IQWiG aufgrund der besonderen Güte (Design und Größe) der betreffenden Studie bestätigt (6). Wenn keine der Anforderungen für Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt erfüllt wurde, erfolgte die Klassifizierung bei dem jeweiligen patientenrelevanten Endpunkt als kein nachgewiesener Zusatznutzen.

Methoden zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der ZVT wurden Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten pro Endpunktkategorie je nach Verfügbarkeit in den eingeschlossenen Studien herangezogen:

- **Mortalität**
  - Medianes Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)
- **Morbidität**
  - Rückgangsrate der B-Symptomatik
  - Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30
- **Lebensqualität**
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30
  - Generische Lebensqualität gemäß European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions (EQ-5D):
    - EQ-5D-Indexwert (utility score)
    - EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS)
- **Verträglichkeit**
  - Jegliches unerwünschtes Ereignis (UE)
  - UE mit Grad 3-4
  - Schwerwiegende UE (SUE)
  - Therapieabbruch wegen UE

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der G-BA hat für die Therapie nach ASCT und Brentuximab Vedotin in Patientengruppen unterschieden, die für eine weitere SZT in Frage kommen bzw. nicht in Frage kommen. Eine verlässliche prädiktive Einteilung der Patienten in der relevanten Therapiesituation ist auch anhand von Kriterien wie Alter, Stadium oder Prognosescores nicht möglich. Deshalb wird für beide Patientengruppen der Zusatznutzen von Nivolumab jeweils anhand der Gesamtpopulation der mit Nivolumab nach ASCT und Brentuximab Vedotin behandelten Patienten auf der Basis der einarmigen Studien CA209-205 und CA209-039 dargestellt. Die Studie CA209-205 wurde getrennt nach den Kohorten A, B und C durchgeführt, wobei nur die Kohorten B und C für die vorliegende Bewertung relevant sind. Zudem wurde eine Kohorte D eingeführt, welche wie Kohorte A nicht für die vorliegende Bewertung relevant ist. Die Kohorten waren wie folgt definiert:

Kohorte A enthält Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach einer ASCT, die Brentuximab Vedotin naiv sind.

Kohorte B enthält Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL, die nach einer ASCT eine anschließende Behandlung mit Brentuximab Vedotin erhalten haben.

Kohorte C enthält Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach einer ASCT und nach einer Brentuximab Vedotin Behandlung, die vor und/oder nach ASCT stattgefunden haben kann.

Kohorte D enthält neu diagnostizierte, nicht vorbehandelte Patienten mit cHL.

Um einen möglichst homogenen Patientenpool für die Ableitung des Zusatznutzens zu gewährleisten, wurden neben der Kohorte B der Studie CA209-205 auch diejenigen Patienten von Kohorte C der Studie CA209-205 sowie diejenigen Patienten der Studie CA209-039 in eine gepoolte Analyse eingeschlossen, die wie in der Kohorte B behandelt wurden. Der Interim-02-Studienbericht vom 14.10.2016 der Studie CA209-205 enthält neben Analysen der Kohorte B zu aktualisierten Datenschnitten auch Analysen der gesamten Kohorte C, die im Dossier als Zusatzanalyse dargestellt werden.

Für Patienten, die nach ASCT und Brentuximab Vedotin für eine weitere SZT in Frage kommen, konnten in einer systematischen Literatursuche auf allen Evidenzstufen keine geeigneten Vergleichsdaten zur ZVT identifiziert werden (weder für die allogene SZT noch für die HDCT gefolgt von ASCT).

Für die Gruppe von Patienten, die nicht für eine weitere SZT in Frage kommen (Therapie nach Maßgabe des Arztes), wurde eine Studie zur ZVT von Cheah 2016 identifiziert. Im historischen Vergleich zu den gepoolten Patienten mit Nivolumab, die in den Studien CA209-205 und CA209-039 in bzw. wie in Kohorte B behandelt wurden, zeigt sich ein hochsignifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab ($p < 0{,}001$): HR Nivolumab vs. ZVT: HR 0,25 (95%-KI: [0,14; 0,46]). Ein solcher Effekt, der nicht allein durch eine Verzerrung im historischen Vergleich erklärbar ist, wird als dramatisch angesehen. Wegen der dennoch möglichen Verzerrung ist der Zusatznutzen aufgrund des Überlebensvorteils jedoch nicht quantifizierbar, wird aber als mindestens beträchtlich eingeschätzt.

In der folgenden Tabelle 4-2 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der ZVT Stammzelltransplantation bzw. Therapie nach Maßgabe des Arztes für die betrachteten Endpunkte dargestellt.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus den gepoolten Studien CA209-205 und CA209-039

Endpunkt **weitere Untersuchungen**	**Nivolumab[1] bzw. Nivolumab vs. ZVT** **Effektschätzer [95 %-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutens**
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Gesamtüberleben (OS) N=152	Nivolumab: 6-Monats-Überlebensrate: 95,3% [90,5; 97,7] 12-Monats-Überlebensrate: 92,1% [86,0; 95,6] Mediane Überlebenszeit (Monate): NA [NA; NA][2] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß nicht quantifizierbar
Gesamtüberleben (OS) N=152	Nivolumab vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes: HR = 0,25 [0,14; 0,46] p < 0,001 Mediane Überlebenszeit (Monate)[2]: NA [NA; NA] vs. 25,2 [14,8; 47,7] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß nicht quantifizierbar, mindestens aber beträchtlich
Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)		
Rückgangsrate der B-Symptomatik[3]		
Rückgangsrate der B-Symptomatik N=32	Nivolumab: n = 28 (87,5%); [95 %-KI] = [71,0%; 96,5%] Dauer bis zum kompletten Rückgang: Median 1,89 Monate Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen nicht quantifizierbar
Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30		
EORTC QLQ-C30 N=106	**Patienten mit Ereignis klinisch relevanter Verschlechterung bzw. Verbesserung n (%)[4]** Nivolumab: Fatigue 30 (28,3%); 70 (66,0%) Übelkeit und Erbrechen 18 (17,0%); 17 (16,0%) Schmerz 28 (26,4%); 53 (50,0%) Dyspnoe 17 (16,0%); 38 (35,8%) Schlaflosigkeit 30 (28,3%); 46 (43,4%) Appetitminderung 15 (14,2%); 42 (39,6%) Obstipation 29 (27,4%); 20 (18,9%) Diarrhoe 27 (25,5%); 15 (14,2%) finanzielle Schwierigkeiten 25 (23,6%); 37 (34,9%)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen[5]

Endpunkt **weitere Untersuchungen**	**Nivolumab[1] bzw. Nivolumab vs. ZVT** **Effektschätzer [95 %-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutens**
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität EORTC QLQ-C30		
EORTC QLQ-C30 N=106	**Patienten mit Ereignis klinisch relevanter Verschlechterung bzw. Verbesserung n (%)[4]** Nivolumab: physikalische Funktion 20 (18,9%); 49 (46,2%) Rollenfunktion 30 (28,3%); 57 (53,8%) emotionale Funktion 26 (24,5%); 37 (34,9%) kognitive Funktion 35 (33,0%); 27 (25,5%) soziale Funktion 35 (33,0%); 55 (51,9%) gesundheitlicher Status insgesamt 22 (20,8%); 59 (55,7%)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen[5]
Verbesserung der generischen Lebensqualität EQ-5D		
EQ-5D-VAS N=106	**Patienten mit Ereignis klinisch relevanter Verschlechterung bzw. Verbesserung n (%)[4]** Nivolumab: 31 (29,2%) 58 (54,7%)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen[5]
EQ-5D-Indexwert N=106	**Patienten mit Ereignis klinisch relevanter Verschlechterung bzw. Verbesserung n (%)[4]** Nivolumab: 30 (28,3%) 51 (48,1%)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen[5]
Verbesserung der Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse (UE) – Analyse aller erfassten UE		
Jegliches UE N=153	**Nivolumab:** **n (%)** 150 (98,0%)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
UE Grad 3-4[6] N=153	**Nivolumab:** **n (%)** 69 (45,1%)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegende UE (SUE) N=153	**Nivolumab:** **n (%)** 47 (30,7%)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Therapieabbruch wegen UE N=153	**Nivolumab:** **n (%)** 12 (7,8%)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Endpunkt **weitere Untersuchungen**	**Nivolumab(1) bzw. Nivolumab vs. ZVT** **Effektschätzer [95 %-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutens**

ASCT = Autologe Stammzelltransplantation; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HDCT = Hochdosischemotherapie; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; NA = nicht berechenbar; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala; ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie

(1) Daten nur zu Nivolumab, wenn keine geeigneten Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden konnten

(2) Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis. Zwei-seitige Konfidenzintervalle wurden nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet (log-log Transformation).

(3) Anteil der Patienten mit Lymphom-assoziierter B-Symptomatik bei Baseline, welche einen kompletten Rückgang aller B-Symptome zu jeglicher Zeit während der Behandlungsdauer erreicht haben (nur Studie CA209-205)

(4) Als Response-Kriterium wurde für den EORTC QLQ-C30 für alle Einzelskalen 10 verwendet, beim EQ-5D-VAS wurden 7 mm und für den EQ-5D-Indexwert 0,08 Einheiten verwendet.

(5) Statistisch und klinisch relevanter Nutzen für Nivolumab. Im Zeitverlauf mit Nivolumab teilweise signifikante Verbesserungen zum Ausgangswert bei Studienbeginn, sowie für die meisten Skalen in der Responderanalyse, wenn bei mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung als eine klinisch relevante Verschlechterung vorliegt. Aufgrund fehlender Vergleichsdaten der ZVT lässt sich insgesamt formal kein Zusatznutzen ableiten.

(6) Berücksichtigung des Ereignisses mit dem höchsten Schweregrad; Ausnahme bilden die Patienten, die als höchsten Schweregrad ein UE mit Grad 5 hatten. Lag zuvor für dieses UE ein Grad 3 oder 4 vor, so wurde dieser Patient als Patient mit UE mit Grad 3 oder 4 berücksichtigt. Lag zuvor oder zudem kein UE mit Grad 3 oder 4 vor, wurde dieser Patient als frei von UE mit Grad 3-4 klassifiziert.

Patienten, die nach ASCT und Brentuximab Vedotin für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen

Der G-BA hat eine Teilpopulation definiert, die Patienten umfasst, die nach ASCT und Brentuximab Vedotin für eine weitere SZT in Frage kommen. Für diese kleine Gruppe von Patienten (siehe Modul 3) bestimmte der G-BA als ZVT entweder allogene Stammzelltransplantation oder HDCT gefolgt von ASCT. Eine verlässliche prädiktive Einteilung der Patienten ist auch anhand von Kriterien wie Alter, Stadium oder Prognosescores in der relevanten Therapiesituation nicht möglich. Für Patienten, die nach ASCT und Brentuximab Vedotin für eine weitere SZT in Frage kommen, konnten in einer systematischen Literatursuche auf allen Evidenzstufen keine geeigneten Vergleichsdaten identifiziert werden (weder für die allogene SZT noch für die HDCT mit anschließender autologer SZT). Deshalb ist kein Vergleich der einarmigen Studiendaten von Nivolumab in dieser Population möglich. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist entsprechend wegen fehlender wissenschaftlicher Datengrundlage zu den Vergleichsdaten formal nicht quantifizierbar.

Zwar sind die Effektivität und Verträglichkeit der SZT bei cHL grundsätzlich gut belegt, für die Ergebnisse der „weiteren Stammzelltransplantation“ in der relevanten mehrfach vortherapierten Therapiesituation nach ASCT und Brentuximab Vedotin konnten jedoch keine belastbaren Daten identifiziert werden. Es ist jedoch zu erwarten, dass Effektivität und Verträglichkeit nach multiplen Vorbehandlungen ungünstiger als bei Ersttransplantation sind. Deshalb wird, vor allem basierend auf den hohen Überlebensraten unter Nivolumab von 95,3% (6-Monats-Überlebensrate) und 92,1% (12-Monats-Überlebensrate), von einem Zusatznutzen ausgegangen, dessen Ausmaß jedoch nicht quantifiziert werden kann. Die Daten zur allgemeinen gesundheitsbezogenen und zur krankheitsspezifischen Lebensqualität zeigen, dass es im Therapieverlauf mit Nivolumab bei cHL nicht nur zu statistisch signifikanten, sondern auch klinisch relevanten Verbesserungen für viele Endpunkte kommt (siehe auch folgender Absatz). Dies ist insbesondere im Kontext einer progredienten Erkrankung mit einhergehender Verschlechterung der Morbidität und Lebensqualität ein patientenrelevanter Nutzen. Insgesamt unterstützten somit die Lebensqualitätsdaten den Zusatznutzen von Nivolumab bei Hodgkin-Lymphom. **In der Gesamtschau ergibt sich für Nivolumab für Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist entsprechend wegen fehlender wissenschaftlicher Datengrundlage zu den Vergleichsdaten nicht formal quantifizierbar. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials wegen fehlender Vergleichsdaten wird die Ergebnissicherheit als Anhaltspunkt eingestuft.**

Patienten, die nach ASCT und Brentuximab Vedotin nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich für Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen (ZVT: Therapie nach Maßgabe des Arztes), sind folgende Ergebnisse maßgeblich:

- Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens aber beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab beim Gesamtüberleben:

  Der historische Vergleich zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes der gepoolten Patienten, die in den Studien CA209-205 und CA209-039 in bzw. wie in Kohorte B behandelt wurden, zeigt einen hochsignifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab ($p < 0,001$): Nivolumab vs. ZVT: HR 0,25 (95%-KI: [0,14; 0,46]). Damit wurde das Sterberisiko durch Nivolumab um 75% gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes gesenkt. Die mediane Überlebenszeit war in der Nivolumab-Gruppe noch nicht erreicht (95%-KI: [NA; NA]) und betrug 25,2 Monate (95%-KI: [14,8; 47,7]) für die Therapie nach Maßgabe des Arztes.

  Die 1-Jahres-Überlebensrate für Nivolumab betrug 92,1%. Zudem bestätigen sich die vorteilhaften Daten von Nivolumab sowohl bei den ergänzend dargestellten Endpunkten progressionsfreies Überleben (PFS-Rate 12-Monate: 53,1% [42,3; 62,8]) als auch bei der objektiven Ansprechrate (ORR: 68,4% [60,4; 75,7]) in der Therapiesituation nach ASCT und Brentuximab Vedotin. Ein solcher Effekt, der nicht allein durch eine Verzerrung im historischen Vergleich erklärbar ist, wird als dramatisch angesehen. Aufgrund des methodisch grundsätzlich gegebenen Verzerrungspotenzials durch den historischen Vergleich kann als Ergebnissicherheit nur ein Anhaltspunkt abgeleitet werden. Wegen der möglichen Verzerrung wird der Zusatznutzen aufgrund des Überlebensvorteils mit einem HR von 0,25 als nicht quantifizierbar, aber mindestens beträchtlich eingeschätzt.

- Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen bei der Rückgangsrate der B-Symptomatik:

  Unter Nivolumab kam es bei 87,5% (95%-KI: [71,0%; 96,5%]) der Patienten mit B-Symptomatik zu Studienbeginn zu einem kompletten Rückgang der patientenrelevanten B-Symptomatik. Auf Grund der Größe des Effekts ergibt sich hieraus trotz fehlender Daten für die ZVT insgesamt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.

- Positiver Trend, aber kein Nachweis eines klinisch relevanten Zusatznutzens aufgrund fehlender Vergleichsdaten bei der Morbidität (EORTC QLQ-C30) möglich:

  Es zeigte sich im Zeitverlauf eine statistisch signifikante Verbesserung für die meisten Morbiditätsskalen des EORTC QLQ-C30. In der Responderanalyse zeigten in den meisten Skalen mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung als eine klinisch relevante Verschlechterung (siehe Tabelle 4-2). Vor dem Hintergrund der fortgeschrittenen Therapiesituation und mehreren Vortherapien sowie einer progredienten Erkrankung mit einhergehender Verschlechterung der Morbidität sind mindestens gleichbleibende,

klinisch relevante Ergebnisse in den Morbiditätsskalen für den Patienten bedeutsam und die Patienten profitieren von einer Therapie mit Nivolumab. Aufgrund fehlender Vergleichsdaten der ZVT lässt sich insgesamt formal kein Zusatznutzen ableiten.

- Positiver Trend, aber kein Nachweis eines klinisch relevanten Zusatznutzens aufgrund fehlender Vergleichsdaten bei der allgemeinen und krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D und EORTC QLQ-C30) möglich:

  Auch für die krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich im Zeitverlauf mit Nivolumab teilweise signifikante Verbesserungen zum Ausgangswert zu Studienbeginn, sowie für die meisten Skalen in der Responderanalyse bei mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung als eine klinisch relevante Verschlechterung (siehe Tabelle 4-2). Vor dem Hintergrund der fortgeschrittenen Therapiesituation und mehreren Vortherapien sowie einer progredienten Erkrankung mit einhergehender Verschlechterung der Morbidität und Lebensqualität ist eine mindestens gleichbleibende Lebensqualität für den Patienten bedeutsam und die Patienten profitieren von einer Therapie mit Nivolumab. Aufgrund fehlender Vergleichsdaten der ZVT lässt sich insgesamt formal kein Zusatznutzen ableiten.

  Die Ergebnisse der krankheitsspezifischen Lebensqualität werden durch die Ergebnisse der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bestätigt. Der Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS zeigt fast doppelt so viele Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung im Studienverlauf (54,7%) unter Nivolumab als mit einer klinisch relevanten Verschlechterung (29,2%). Vor dem Hintergrund der fortgeschrittenen Therapiesituation und mehreren Vortherapien sowie einer progredienten Erkrankung mit einhergehender Verschlechterung der Morbidität und Lebensqualität profitieren Patienten damit auch hinsichtlich der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität von einer Therapie mit Nivolumab. Aufgrund fehlender Vergleichsdaten der ZVT lässt sich insgesamt formal kein Zusatznutzen ableiten.

- Aufgrund fehlender Vergleichsdaten kein Nachweis eines klinisch relevanten Zusatznutzens bei der Verbesserung der Verträglichkeit möglich:

  Das Verträglichkeitsprofil von Nivolumab wurde im Detail auch in der Indikation cHL erfasst und dargestellt (siehe Tabelle 4-2). Aufgrund fehlender Vergleichsdaten der ZVT lässt sich aus dem Verträglichkeitsprofil formal kein Zusatznutzen ableiten. Unter Nivolumab traten unerwünschte Ereignisse insgesamt mit einer auch im Vergleich zu anderen Indikationen erwarteten Häufigkeit auf.

Es zeigen sich durchgehend konsistente Ergebnisse in den als Sensitivitätsanalysen und Zusatzanalysen dargestellten Daten (siehe Abschnitte 4.3.2.3.3.1 bis 4.3.2.3.3.6). In den Subgruppenanalysen der einarmigen gepoolten Analyse (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.7) zeigen sich für Nivolumab qualitativ keine relevanten Unterschiede, die bei der Bewertung des

Zusatznutzens zu berücksichtigen wären. Wegen fehlender Daten für die ZVT können Subgruppenanalysen für die ZVT nicht formal beurteilt werden. In der Gesamtschau wird der Zusatznutzen daher ausschließlich basierend auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation abgeleitet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen

Für Patienten, die nach ASCT und Brentuximab Vedotin für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen, konnten in einer systematischen Literatursuche auf allen Evidenzstufen keine geeigneten Vergleichsdaten identifiziert werden (weder für die allogene SZT noch für die HDCT mit anschließender autologer SZT). Das Ausmaß des Zusatznutzens ist entsprechend wegen fehlender wissenschaftlicher Datengrundlage zu den Vergleichsdaten formal nicht quantifizierbar, obwohl Nivolumab hohe Überlebensraten in einer mehrfach vorbehandelten Therapiesituation zeigt.

Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen (Therapie nach Maßgabe des Arztes)

In der Gesamtschau für diese Patientenpopulation ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens aber beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit cHL nach ASCT und Brentuximab Vedotin. Es handelt sich um eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere durch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und im Zeitverlauf deutlich verbesserte B-Symptomatik. Dies wird unterstützt durch die insgesamt stabile bis verbesserte Lebensqualität.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

In diesem Dossier soll folgende Frage beantwortet werden:

Gibt es einen medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) mit 3 mg Nivolumab pro kg Körpergewicht (1) gegenüber den vom G-BA definierten ZVT hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis klinischer Studien?

Population, Intervention, Vergleichstherapien, Endpunkte und Studientyp

Der G-BA definierte folgende ZVT für erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin (2):

Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen:

- allogene Stammzelltransplantation oder

- HDCT gefolgt von ASCT (Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation)

Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und unter Berücksichtigung der Vortherapien

Von einer Therapie nach Maßgabe des Arztes sind Strahlen- oder Chemotherapien oder Best-Supportive-Care (BSC) umfasst (2).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, welche für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Studienendpunkte sowie das Studiendesign; eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-3.

Bei der jeweiligen Fragestellung wurde das Einschlusskriterium als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80% der in der Studie eingeschlossenen Patienten vorlag (3).

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst entsprechend der Zulassung von Nivolumab erwachsene Patienten (Alter ≥18 Jahre) mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin.

Intervention

Gemäß Zulassung von Nivolumab (1) wurden Studien eingeschlossen, die als Intervention eine intravenöse Infusion von 3 mg Nivolumab pro kg Körpergewicht über 60 Minuten alle 2 Wochen untersuchen.

Vergleichstherapie

Gemäß den Vorgaben des G-BA zur ZVT (2) wurden als Einschlusskriterium für Studien folgende Vergleichstherapien (Komparatoren in der Studie) definiert:

- allogene Stammzelltransplantation
- HDCT gefolgt von ASCT (Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation)
- Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und unter Berücksichtigung der Vortherapien (Chemo- oder Strahlentherapien oder Best-Supportive-Care (BSC))

Die Vergleichstherapie musste entsprechend der deutschen Zulassung (z.B. zugelassene Dosierung) in den Studien eingesetzt worden sein.

War in einer Studie eines der Einschlusskriterien hinsichtlich Intervention oder Vergleichstherapie verletzt, wurde die Studie aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Endpunkte

Das Einschlusskriterium bezüglich der Endpunkte wurde als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens einem der patientenrelevanten Endpunkte (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2) in den folgenden Kategorien gegeben war:

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Generische Lebensqualität
- Verträglichkeit

Studientypen

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen. Im Rahmen der Zulassung für Nivolumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) wurden keine randomisierten Vergleichsstudien durchgeführt.

Grundsätzlich sind randomisierte kontrollierte Studien, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnis-unsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer Intervention. Auch bei seltenen Erkrankungen werden (randomisierte) prospektiv geplante vergleichende Studien als das Design der Wahl für Nutzenbewertungen angesehen (3). Allerdings kann in kleinen Populationen die Durchführung einer vergleichenden Studie unangemessen sein. In einer derartigen Situation kann die Darstellung von Daten aus nicht-kontrollierten Studien sinnvoll sein, wenn sie in Bezug auf den erwarteten Verlauf ohne die zu bewertende Intervention bewertet werden.

Die Zulassung von Nivolumab nach der Anwendung des Orphan Drugs Brentuximab Vedotin bei klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) basiert auf Daten aus nicht-kontrollierten Studien. Es lagen zwei relevante einarmige Studien mit Nivolumab vor. Um die Basis der Zulassungsentscheidung entsprechend abzudecken, wurden die Selektionskriterien hinsichtlich des Studientyps breiter gefasst und es wurden neben (randomisierten) prospektiv geplanten vergleichenden Studien auch nicht-vergleichende Interventionsstudien und Fallserien eingeschlossen.

Studiendauer

Es wurden Studien jeglicher Dauer eingeschlossen, da die Studiendauer beim rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphom (cHL) in Abhängigkeit des Auftretens der Überlebensereignisse bestimmt wird.

Datenquellen

Zur Darstellung der Ergebnisse sowie zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von Studien ist es erforderlich, dass die notwendigen Informationen so umfassend wie möglich vorliegen. Daher wurden nur Studien eingeschlossen, zu denen die Ergebnisse in Form einer Originalpublikation, eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister oder eines Studienberichts vorlagen. Ausgeschlossen wurden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen oder Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorlagen.

Tabelle 4-3: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
Studienpopulation	E1: Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom	A1: Nicht erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom
Indikation	E2: Rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin	A2: Nicht rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin
Endpunkte	E3: Patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit: • Mortalität (z.B. medianes Gesamtüberleben (OS)) • Morbidität (z.B. komplette Remission (CR), Rückgangsrate der B-Symptomatik) • Lebensqualität (z.B. EQ-5D, EORTC) • Verträglichkeit (z.B. unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE))	A3: Keine patientenrelevanten Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der Verträglichkeit herangezogen werden können
Intervention	E4: Nivolumab bzw. zugelassene Therapieoption wie allogene Stammzelltransplantation, Hochdosischemotherapie (HDCT) gefolgt von autologer Stammzelltransplantation (ASCT) oder Therapie nach Maßgabe des Arztes (Strahlen- oder Chemotherapien oder Best-Supportive-Care) unter Berücksichtigung der Zulassung und unter Berücksichtigung der Vortherapien	A4: Kein Nivolumab bzw. keine zugelassene Therapieoption wie allogene Stammzelltransplantation, Hochdosischemotherapie (HDCT) gefolgt von autologer Stammzelltransplantation (ASCT) oder Therapie nach Maßgabe des Arztes (Strahlen- oder Chemotherapien oder Best-Supportive-Care) unter Berücksichtigung der Zulassung und unter Berücksichtigung der Vortherapien
Dosierung/Applikation	E5: Dosierung nach Fachinformation	A5: Keine Dosierung nach Fachinformation
Publikationstyp	E6: Vollpublikationen	A6: Studien, für die weder eine Volltext-Publikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind (z.B. Konferenz-Abstracts, Letters). Zusätzliche Analysen zu bereits identifizierten Studien.

Studiendesign	E7: RCT *	A7: Keine RCT *
Vergleichstherapie	E8: Keine Einschränkungen	A8 -
Veröffentlichungszeitraum	E9: Keine Einschränkungen	A9 -
Sprache	E10: Deutsch oder Englisch	A10: andere Sprache als Deutsch oder Englisch
Dublette	E11: Publikation mit Zusatzinformation	A11: Publikation ohne Zusatzinformation
Studienstatus	E12: Abgeschlossene Studien für die Ergebnisse vorliegen	A12: Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie. *: Die Suche wurde zunächst auf RCT durchgeführt und dann auf weitere Studientypen ausgeweitet.		

Alle Studien, die mindestens eines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden begründet unter Nennung des Ausschlusskriteriums ausgeschlossen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT

(Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

Die Suche wurde am 17. und 18.10.2016 entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE (http://ovidsp.ovid.com/autologin.cgi, einschließlich „online first“)
- EMBASE (http://ovidsp.ovid.com/autologin.cgi)
- The Cochrane Library „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)” (http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/)
- Ergänzende Handsuche in o.g. Datenbanken

Für die Suche kam in jeder Datenbank ein auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittener Suchalgorithmus zum Einsatz. Die Suche wurde in einheitliche Blöcke zur Art der Behandlung und ggf. Studientyp gegliedert. Dieser basierte für die Datenbanken MEDLINE und EMBASE auf drei Blöcken (Intervention, Indikation und Studientyp). Für MEDLINE und EMBASE wurden aktuelle, validierte Filter verwendet. Für die Datenbank Cochrane Library „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)” wurde die Suche auf zwei Blöcken (Intervention und Indikation) aufgebaut. Auf die Einschränkung der Suchkriterien über Publikationszeitraum und Sprache wurde verzichtet.

Eine detaillierte Darstellung der Suchstrategien erfolgt in Anhang 4-A.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Die Suche wurde entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- clinicaltrials.gov (http://www.clinicaltrials.gov) am 17.10.2016

- EU Clinical Trials Register (https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search) am 17.10.2016
- PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) am 17.10.2016
- ICTRP Search Portal (http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx) am 17.10.2016

Für die Suche kam in jeder Datenbank eine angepasste Suchstrategie zum Einsatz. Im Rahmen dieser Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Die detaillierten Suchstrategien sind Anhang 4-B zu entnehmen.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

In den Ergebnissen der Recherchen entsprechend den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 wurden in einem ersten Schritt Duplikate durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (EndNote X7) identifiziert und in einem weiteren Schritt händisch nachselektiert und entfernt.

Die inhaltliche Selektion der Studien erfolgte von zwei Personen unabhängig voneinander. Dabei wurden die im Voraus festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt (siehe Abschnitt 4.2.2). Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die eingesetzte Methodik zur Bewertung des Verzerrungspotenzials entsprach den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F gemäß oben stehender Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert. Zur Extraktion wurde der jeweilige klinische Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) bzw. beste verfügbare Bericht bzw. Publikation der eingeschlossenen Studien herangezogen.

Entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage (insbesondere Anhang 4-F) wurden zunächst für die Bewertung auf Studienebene (A) Informationen bewertet zu

- Erzeugung der Randomisierungssequenz,
- Verdeckung der Gruppenzuteilung,
- Verblindung von Patienten bzw. Behandlern,
- ergebnisgesteuerter Berichterstattung,
- sonstigen Aspekten

und das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Falls bereits die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (A) als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den betreffenden Endpunkt ebenfalls als „hoch“ bewertet. Ansonsten wurden bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (B) nach den Vorgaben der Modulvorlage (insbesondere Anhang 4-F) folgende Aspekte bewertet:

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

Bei Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wurden die Daten nicht aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Die Klassifizierung des Verzerrungspotenzials als „hoch“ diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

Zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene wurden folgende Kategorien gemäß IQWiG herangezogen (3):

- *Hohe Ergebnissicherheit*
  Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial.

- *Mäßige Ergebnissicherheit*
  Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit hohem Verzerrungspotenzial.

- *Geringe Ergebnissicherheit*
  Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer nicht randomisiert vergleichenden Studie.

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit (s.o.) erfolgte die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG (3).

Für nicht vergleichende Studien erfolgte ebenfalls eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunkt-Ebene. Die Randomisierungs-Aspekte sind dabei „nicht zutreffend“. Ein Vergleich basierend auf einarmigen Studien ist methodenbedingt potenziell hoch verzerrt (3), während auf Studienebene das Verzerrungspotenzial „nicht zutreffend“ ist, da keine vergleichende Information durch die Studie selbst gegeben wird.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Design und Methodik der Zulassungsstudien wurde anhand der Items 2 bis 11 des TREND-Statements beschrieben. Die Beschreibung des Patientenflusses erfolgte anhand des Item 12 des TREND Statements. Für Analysen von Patientengruppen, die aus verschiedenen Einzelstudien und Fallserien selektiert wurden, wurden Designcharakteristika der Einzelstudien (Population, Intervention, Ort und Dauer der Durchführung, primärer Endpunkt patientenrelevante sekundäre Endpunkte) in Tabellenform dargestellt. Eine ausführlichere Darstellung der Designcharakteristika in Anhang 4-E erfolgte nur für Studien, die in ihrer Gesamtheit in die Bewertung eingingen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

Patientencharakteristika

Die Studienpopulation der Zulassungsstudie(n) wurde anhand demographischer und krankheitsspezifischer Charakteristika beschrieben. Folgende Faktoren wurden berücksichtigt:

- Alter
- Geschlecht
- Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien
- B-Symptomatik
- ECOG Performance Status
- Vorherige Radiotherapie
- Krankheitsstadium
- Ethnie
- Region

Weiterhin wurden beschrieben:

- Raucherstatus
- Zeit seit Erstdiagnose
- Gewicht
- Erste Therapielinie
- Zweite Therapielinie
- Vorherige ASCT
- Vorheriger chirurgischer Eingriff (krebsbedingt)

Patientenrelevante Endpunkte

Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV wurden zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der ZVT gemäß § 3 Abs. 2 und 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Ergebnisse bezüglich folgender patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene und generische Lebensqualität sowie Verträglichkeit herangezogen:

- **Mortalität**
  - Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)
- **Morbidität**
  - Rückgangsrate der B-Symptomatik
  - Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30
- **Lebensqualität**
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30
  - Generische Lebensqualität gemäß European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions (EQ-5D):
    - EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS)
    - EQ-5D-Indexwert (utility score)
- **Verträglichkeit**
  - Jegliches unerwünschtes Ereignis (UE)
  - UE mit Grad 3-4
  - Schwerwiegende UE (SUE)
  - Therapieabbruch wegen UE

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens gilt in der Onkologie und insbesondere in der Hämato-Onkologie im fortgeschrittenen Stadium, wenn Patienten unbehandelt häufig nur eine geringe Lebenserwartung haben, unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt und herausragendes Therapieziel (7-9).

Operationalisierung/Validität

Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Startdatum der Behandlung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Für Patienten ohne Dokumentation

des Sterbedatums wird das OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren. Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität erfolgt anhand von Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode. Zusätzlich zum medianen Überleben und ggf. den Hazard Ratios (bei Vergleichen) werden Überlebensraten aus der Kaplan-Meier-Kurve für bestimmte Zeitintervalle dargestellt (bspw. 6-Monats-Überlebensrate).

Aufgrund der oben beschriebenen Operationalisierung unterliegen die patientenrelevanten Endpunkte in der Kategorie Mortalität keiner subjektiven Interpretation und sind daher auch bei offenem Studiendesign als valide anzusehen.

Morbidität

Rückgangsrate der B-Symptomatik

Patientenrelevanz

B-Symptomatik ist definiert als Fieber >38 °C und / oder Nachtschweiß und / oder Gewichtsverlust von >10% des Körpergewichts in den vergangenen 6 Monaten (8). Die Rückgangsrate der B-Symptomatik gibt über die direkt für den Patienten spürbaren Symptome Aufschluss, über den klinischen Nutzen und die Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten (10). Einen Rückgang der B-Symptome sieht auch der G-BA grundsätzlich als patientenrelevant an (11).

Operationalisierung/Validität

Die Rückgangsrate der B-Symptomatik ist definiert als der Anteil der Patienten mit Lymphom-assoziierter B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust >10%) bei Baseline, die ein Abklingen von B-Symptomen zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlungszeit erreicht haben. Die B-Symptomatik steht in engem Zusammenhang mit hoch malignen lymphatischen Tumoren und wird daher als Lymphom-bedingtes Symptom angesehen und gilt als prognostisch eher ungünstiges Zeichen. Aufgrund fehlender Operationalisierung von klinisch relevanter Reduktion von B-Symptomatik wurde die binäre Zielgröße „Vorhandensein von B-Symptomatik“ verwendet. Für den Endpunkt Rückgang der B-Symptomatik durfte keines der B-Symptome Fieber, Nachtschweiß oder Gewichtsverlust mehr vorhanden sein.

Gesundheitszustand – EORTC QLQ-C30

Patientenrelevanz

Ebenso wie die Veränderung tumorbedingter Symptome ist der Gesundheitszustand (aktuelles Befinden) ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Morbidität beschreibt.

Operationalisierung/Validität

Operationalisiert wurden diese Endpunkte durch die morbiditätsrelevanten Symptomskalen des häufig genutzten onkologiespezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 Version 3.0. Auf Basis der Ergebnisse, die mit diesem reliablen und validen Patientenfragebogen (12) erhoben wurden, ist bereits der Zusatznutzen von anderen onkologischen Arzneimitteln und auch Nivolumab bzgl. der Morbidität durch den G-BA beurteilt worden (13).

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Auswirkungen einer Intervention direkt im Befinden der Patienten widerspiegelt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den eingeschlossenen Studien anhand folgender Endpunkte beurteilt: physikalische Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion sowie gesundheitlicher Status insgesamt.

Operationalisierung/Validität

Operationalisiert wurden diese Endpunkte durch die Funktionsskalen des häufig genutzten onkologiespezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 Version 3.0. Auf Basis der Ergebnisse, die mit diesem reliablen und validen Patientenfragebogen (12) erhoben wurden, ist bereits der Zusatznutzen von anderen onkologischen Arzneimitteln und auch Nivolumab bzgl. der Morbidität durch den G-BA beurteilt worden (13).

Gesundheitszustand – EQ-5D-VAS

Patientenrelevanz

Ebenso wie die Veränderung tumorbedingter Symptome ist der Gesundheitszustand (aktuelles Befinden) ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Morbidität beschreibt.

Operationalisierung/Validität

Operationalisiert wurde dieser Endpunkt durch die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D. Hierbei beantwortet der Patient die Frage zu seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung anhand einer VAS von 0 bis 100, wobei 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand steht. Die Validität des EQ-5D inkl. der VAS wird im nächsten Abschnitt „Generische Lebensqualität – EQ-5D“ beschrieben. Für Nivolumab wurde vom G-BA bereits der EQ-5D-VAS als patientenrelevanter Endpunkt in anderen onkologischen Anwendungsgebieten berücksichtigt(13).

Generische Lebensqualität – EQ-5D

Patientenrelevanz

Die generische Lebensqualität der Patienten ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Auswirkungen einer Intervention direkt im aktuellen Befinden (Gesundheitszustand) der Patienten widerspiegelt.

Operationalisierung/Validität

Als generisches Instrument wurde der Fragebogen EQ-5D verwendet. Der EQ-5D ist ein häufig genutzter, generischer Fragebogen, der die selbstberichtete Lebensqualität eines Patienten in fünf Dimensionen und einer eindimensionalen Maßzahl (EQ-5D-Indexwert) beschreibt. Diese fünf Dimensionen des aktuellen Gesundheitszustands umfassen: Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden sowie Angst/Niedergeschlagenheit.

Der EQ-5D gilt als ein weit verbreitetes und valides Instrument zur Erfassung der Lebensqualität und der Einsatz dieses generischen Instruments ist in Verbindung mit einem spezifischen Instrument wie dem EORTC QLQ-C30 prinzipiell wünschenswert (14). Das Instrument EQ-5D ist in zahlreichen Studien mit Krebspatienten eingesetzt worden - darunter auch Studien, die Patienten mit Hodgkin-Lymphom untersuchten (15) - und es wird als geeignet zum Einsatz bei Patienten mit Krebserkrankungen angesehen (16). Der EQ-5D wurde für die deutsche Bevölkerung validiert (17).

Verträglichkeit

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse (UE) reflektieren die Verträglichkeit der Therapie. Schwere und Häufigkeit von UE sind dabei ebenso patientenrelevant wie Behandelbarkeit und Reversibilität von UE.

Operationalisierung

Die Verträglichkeit der Therapie wurde gemäß G-BA-Spruchpraxis in Form von UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation operationalisiert, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage bzw. 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. Die Darstellung der Ergebnisse bei UE erfolgt zu jeglichem UE, zu UE Grad 3-4, zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) sowie zu Therapieabbruch wegen UE. Bei den UE mit Grad 3-4 ist zu beachten, dass für die Patienten generell das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt wurde. Einzige Ausnahme bilden die Patienten, die als höchsten Schweregrad ein UE mit Grad 5 hatten. Lag zuvor für dieses UE ein Grad 3 oder 4 vor, so wurde dieser Patient als Patient mit UE mit Grad 3 oder 4 berücksichtigt. Lag zuvor oder zudem kein UE mit Grad 3 oder 4 vor, sondern nur UE vom Grad 1 oder 2 und das UE mit Grad 5, so wurde dieser Patient als frei von UE mit Grad 3-4 klassifiziert.

Die Hauptanalyse 1 umfasste UE, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. Für die Hauptanalyse 2 wurden die UE um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Dabei wurde konservativ vorgegangen. Nur solche Preferred Terms (PT), die eindeutig einem Progress der Grunderkrankung des cHL zuzuordnen sind, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Diejenigen Preferred Terms, bei denen die Zuordnung nicht ganz eindeutig war, wurden in der Analyse belassen. Ausgeschlosssen wurden für cHL lediglich „Malignant neoplasm progression (Progression einer malignen Neoplasie)“.

Weitere Erläuterungen zu Zusatzanalysen finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Validität

Die Erfassung der oben aufgeführten UE in den eingeschlossenen Studien folgt den internationalen Standards und ist somit validiert. So wurde die Kodierung der UE gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) vorgenommen, und der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.

Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Time-to-event-Endpunkte

Zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses wurde ein zweiseitiger log-rank-Test verwendet. Hazard Ratios (HR) und zugehörige Konfidenzintervalle (KI) zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards ermittelt. Überlebenszeitkurven sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses und Überlebensraten zu definierten Zeitpunkten mit zugehörigen 95%-KI wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

Binäre Endpunkte

Objektive Ansprechrate (ORR), unerwünschte Ereignisse (UE)

Bei der objektiven Ansprechrate werden die Inzidenzen der Patienten mit bestätigtem kompletten Ansprechen (Complete Response, CR) oder bestätigtem partiellen Ansprechen (Partial Response, PR) dargestellt. Zusätzlich werden die Inzidenzen der Patienten aller Kategorien des besten Ansprechens gezeigt.

Bei den unerwünschten Ereignissen wurden die Inzidenzen aller erfassten UE ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 bzw. 100 Tage nach Ende der Behandlung dargestellt.

Kontinuierliche (metrische) Endpunkte

Krankheitsbedingte Symptome (EORTC QLQ-C30), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) und generische Lebensqualität (EQ-5D)

Für die Skalen des EORTC QLQ-C30, für die EQ-5D-VAS und den EQ-5D-Indexwert liegen validierte Responsekriterien im Sinne einer individuellen Minimal Important Difference (MID) vor. Für diese Endpunkte wurden die Ausgangswerte berichtet sowie Responderanalysen dargestellt, die jeweils den Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung oder Verschlechterung angeben. Für den EORTC QLQ-C30 wurde für alle Einzelskalen dabei ein Minimal Important Difference (MID) von 10 verwendet (18).

Für den EQ-5D-Indexwert und den EQ-5D Visuellen Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) liegt jeweils ein validiertes Responsekriterium im Sinne einer individuellen MID von 0,08 bzw. 7 mm vor (16). Entsprechend erfolgten Responderanalysen mit diesen MID Grenzen.

Zusätzlich erfolgte für die metrischen Endpunkte des EORTC QLQ-C30 und des EQ-5D eine graphische Darstellung der mittleren Veränderung vom Ausgangswert, jeweils mit Standardfehler.

Weitere Erläuterungen zur Methodik der Sensitivitäts- und Zusatzanalysen finden sich in Abschnitt 4.2.5.4 und zu Subgruppenanalysen in Abschnitt 4.2.5.5.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es liegen zwei einarmige Studien (CA209-205 und CA209-039) für Nivolumab vor, so dass eine Meta-Analyse grundsätzlich möglich ist. Dabei sind aus der Studie CA209-205 zwei Kohorten (Kohorte B und Kohorte C) sowie ein Teil der Patienten der Studie CA209-039 für das Anwendungsgebiet relevant, so dass insgesamt drei Gruppen vorliegen. Auf Basis der patientenindividuellen Daten wird eine gepoolte Patientenpopulation aus beiden Studien (Kohorte B, Patienten der Kohorte C mit derselben Therapiesequenz wie Kohorte B aus CA209-205 sowie relevante Patienten aus CA209-039 mit derselben Therapiesequenz wie Kohorte B) gebildet und dargestellt, um eine möglichst homogene Patientenpopulation zu gewährleisten. Diese Gesamtpatientenpopulation wird mit dem letzten verfügbaren Datenschnitt dargestellt und es werden auch Vergleiche für die Endpunkte Mortalität, Morbidität: komplette Remission sowie Verträglichkeit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt, sofern für die entsprechenden Endpunkte Daten verfügbar sind. Formal erfolgt eine gepoolte Analyse auf der Basis individueller Patientendaten, keine Metaanalyse.

[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Alle unten beschriebenen Sensitivitäts- und Zusatzanalysen werden nur für die jeweilige Gesamtpopulation, d.h. ohne Subgruppenanalysen, dargestellt.

Zusatzanalysen Einzelkohorten

Die in die gepoolte Analyse eingegangenen Kohorten (Kohorte B der Studie CA209-205 sowie die wie in Kohorte B behandelten Patienten der Kohorte C der Studie CA209-205 und der Studie CA209-039) werden jeweils separat für alle Endpunkte dargestellt.

Für die gesamte Kohorte C der Studie CA209-205 werden für die patientenrelevanten Endpunkte OS, PFS, ORR und Verträglichkeit die im Interim-02-Studienbericht vorliegenden Analysen als Zusatzanalysen dargestellt.

Zusatzanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS)

Zusatzanalyse 1: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)

Das Gesamtüberleben (OS) ist wie beschrieben einer der wichtigsten Endpunkte in onkologischen Studien. Ergänzend ist das Progressionsfreie Überleben (PFS) ein weiterer relevanter und wichtiger Endpunkt in onkologischen Studien. Die EMA benennt als relevante Endpunkte in onkologischen Studien neben Heilung und Überleben das progressionsfreie bzw. krankheitsfreie Überleben (Disease-Free Survival, DFS). Dabei bezeichnet die EMA PFS als patientenrelevanten Endpunkt: „Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient.”(4, 5)

PFS wird von BMS als relevante zusätzliche Analyse zum Gesamtüberleben (OS) angesehen. BMS nimmt allerdings zur Kenntnis, dass wegen der Erhebung von Progression mittels

bildgebender Verfahren (siehe Operationalisierung unten) innerhalb des G-BA unterschiedliche Auffassungen bestehen (19).

PFS ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Start der Behandlung und dem Datum der ersten dokumentierten Progression, die durch ein zentrales unabhängiges Review Kommittee (IRRC) nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.0 (RECIST v1.0) bestimmt wird, oder dem Datum des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Patienten, die ohne dokumentierte Progression sterben, werden als solche angesehen, die am Tage ihres Todes einen Progress hatten. Patienten, die keinen Progress haben und nicht sterben, werden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert. Patienten, die keine Beurteilung des Tumorstatus während der Studie aufweisen und nicht sterben, werden zum Zeitpunkt der ersten Behandlung zensiert. Patienten, die jegliche Folgetherapie zur Krebsbehandlung erhalten (inkl. palliativer Strahlentherapie von Nicht-Zielläsionen der Knochen oder von ZNS-Läsionen unter der Studienmedikation) ohne vorherige dokumentierte Progression, werden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus vor oder mit Beginn der Folgetherapie zur Krebsbehandlung zensiert.

PFS wird analog zur Hauptanalyse für OS analysiert und dargestellt. Die Analyse bezieht alle Patienten ein.

Zusatzanalyse 2: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR), inkl. Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR)

ORR wird von der EMA als überzeugendes Maß für die gegen den Tumor gerichtete Aktivität der medikamentösen Behandlung angesehen, da für die meisten Tumoren eine spontane Regression, die wenigstens die Kriterien eines partiellen Ansprechens erfüllt, ein seltenes Phänomen darstellt (4, 5). In Anbetracht der Schwere der Erkrankung wird ORR von BMS als wichtige Zusatzanalyse angesehen. Neben der Analyse von ORR alleine werden zusätzlich auch die Häufigkeiten in den Kategorien des besten Ansprechens (Best Overall Response, BOR) und die Dauer des Ansprechens (DOR) dargestellt.

ORR ist definiert als die Anzahl von Patienten mit bestätigtem kompletten Ansprechen (Complete Response, CR) oder bestätigtem partiellen Ansprechen (Partial Response, PR) geteilt durch die Patientenzahl.

BOR ist definiert als das beste Ausmaß des Ansprechens, welches im Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Behandlung und dem Datum der nach IWG-Kriterien durch ein zentrales unabhängiges Review Kommittee (IRRC) objektiv dokumentierten Progression oder dem Beginn der Folgetherapie zur Krebsbehandlung (ohne palliative Strahlentherapie von Nicht-Zielläsionen der Knochen oder von ZNS-Läsionen unter der Studienmedikation) berichtet wird, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Für Patienten ohne dokumentierte Progression oder ohne Folgetherapie zur Krebsbehandlung werden alle verfügbaren Messpunkte mit bestätigtem Ansprechen zur Bestimmung der BOR herangezogen. Die Analyse bezieht alle Patienten ein.

Die Dauer des Ansprechens (DOR) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum des ersten bestätigten Ansprechens (CR oder PR) und dem Datum der ersten dokumentierten Progression, die durch ein zentrales unabhängiges Review Kommittee (IRRC) nach IWG-Kriterien bestimmt wird, oder dem Datum des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Für Patienten, die keinen Progress haben und nicht sterben, wird die Dauer des Ansprechens (DOR) zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert.

Methodik

Für die Zusatzanalysen werden lediglich die Daten für Nivolumab deskriptiv dargestellt. Subgruppenanalysen wurden aufgrund des supportiven Charakters der Endpunkte nicht durchgeführt.

Ergänzende Beschreibung des Sicherheitsprofils – Zusatzanalysen

Zusatzanalyse: Arzneimittelnebenwirkungen (NW)

Unerwünschte Ereignisse, die in einem vom Prüfarzt berichteten kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation stehen, stellen gerade bei onkologischen Präparaten aufgrund der hohen Grund-Morbidität der Patienten einen wichtigen Endpunkt zur Beurteilung der Verträglichkeit der Therapie dar und werden daher von BMS als wichtige Zusatzanalyse angesehen. Als kausal wird dabei klassifiziert, was als mindestens im möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation steht. Die Arzneimittelnebenwirkungen werden analog zur Hauptanalyse der allgemeinen unerwünschten Ereignisse ausgewertet und dargestellt. Subgruppenanalysen werden aufgrund des supportiven Charakters dieses Endpunkts nicht dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

Die durchgeführten Subgruppenanalysen bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin für die beiden Zulassungsstudien für Nivolumab (CA209-205 und CA209-039) sind durch die o.g. Vorgaben sowie die geplanten Subgruppenanalysen der Phase-II-Studie CA209-205 definiert. Es wurden folgende Subgruppenanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie zu den Sicherheitsendpunkten durchgeführt:

- Region (USA/Kanada vs. Europa)
- Altersgruppe I (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre und < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Altersgruppe II (< 30 Jahre vs. ≥ 30 Jahre und < 45 Jahre vs. ≥ 45 Jahre und < 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre)
- Altersgruppe III (< 60 Jahre vs. ≥ 60 Jahre)
- Altersgruppe IV (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Körpergewicht bei Baseline (≤ 100 kg vs. > 100 kg)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)

- Ethnie I (weiß vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. aisatisch vs. andere)
- Ethnie II (weiß vs. andere)
- Raucherstatus (derzeitg/ehemalig vs. niemals vs. unbekannt)
- ECOG Performance Status (0 vs. 1)
- B-Symptomatik bei Erstdiagnose (vorhanden, nicht vorhanden)
- Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation (< 1 Jahr vs. 1 Jahr bis < 2 Jahre vs. ≥ 2 Jahre)
- Anzahl der vorherigen Therapielinien (≤ 3 vs. 4 bis 6 vs. ≥ 7)
- Zeit von der letzten Transplantation bis erster Folgetherapie (< 6 Monate vs. 6 Monate bis < 12 Monate vs. ≥ 12 Monate)
- PD-L1 Status I (< 1% vs. ≥ 1%)
- PD-L1 Status II (< 5% vs. ≥ 5%)
- PD-L1 Status III (< 10% vs. ≥ 10%)
- Vorherige Strahlentherapie (ja vs. nein)
- Anzahl der Therapielinien vor ASCT (≤ 2 vs. > 2)
- Anzahl der Therapielinien nach ASCT (0 vs. ≥ 1)
- Zeit zwischen ASCT und Rezidiv nach ASCT (≤ 1 Jahr vs. > 1 Jahr)

Die durchgeführten Subgruppenanalysen bei den UE sollen dazu dienen, die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den hier relevanten Versorgungskontext besser beurteilen zu können und insbesondere auch die Faktoren Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte auf Effektmodifikation untersuchen zu können.

Insgesamt reflektieren die durchgeführten Subgruppenanalysen (a priori geplante sowie post hoc definierte) zum einen die prognostischen Faktoren im Anwendungsgebiet, die in Abschnitt 4.3.1.2.1 als Charakteristika der Studienpopulationen beschrieben sind. Hierzu zählen Alter, Geschlecht, Ethnie, ECOG Performance Status, Krankheitsstadium, Raucherstatus und B-Symptomatik. Zum anderen erlauben sie die Untersuchung der Art der Vorbehandlung und von Ländereffekten.

Methodik der Subgruppenanalysen

Da keine Daten für die ZVT vorlagen, wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen lediglich die Daten für Nivolumab deskriptiv dargestellt. Im Falle sehr kleiner Fallzahlen wurde aufgrund fehlender Interpretierbarkeit auf die Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet.

Time-to-event-Analysen

Aufgrund des einarmigen Designs der eingeschlossenen Studien wurden ausschließlich Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis sowie der Kaplan-Meier Schätzer für das mediane OS dargestellt. Die Berechnung von Effektmaßen und Interaktionstests war wegen des einarmigen Designs nicht möglich.

Binäre Endpunkte

Aufgrund des einarmigen Designs der eingeschlossenen Studien wurden ausschließlich Anzahl und Anteil der Patienten mit Ereignis dargestellt. Die Berechnung von Effektmaßen und Interaktionstests war wegen des einarmigen Designs nicht möglich.

Darstellung der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden in Form von Tabellen analog zu den Ergebnissen für die Gesamtpopulation dargestellt.

Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Sofern überhaupt Daten für einen Vergleich von Nivolumab vs. Vergleichstherapie vorlagen, so sind die eingeschlossenen Studien nicht dahingehend gepowert, eine Überlegenheit von Nivolumab in den Subgruppen aufzudecken. Im Fall von nur für Nivolumab vorliegenden Daten wurden Subgruppenanalysen deskriptiv nur für Nivolumab durchgeführt. Alle Ergebnisse sind mit äußerster Vorsicht zu interpretieren, zumal wenn die Patientenzahlen zwischen den Behandlungsgruppen in den Kategorisierungen der Subgruppen sehr ungleich verteilt sind, oder wenn bestimmte Kategorien innerhalb der Subgruppen nur sehr geringe oder keine Patientenzahlen aufweisen und daher von zufälligen Ergebnissen auszugehen ist.

Die Ableitung von Aussagen aus den Effekten, die in den Subgruppen beobachtet wurden, erfolgte unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Limitationen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter

indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

---

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D‘Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Zur Untersuchung der vorliegenden Fragestellung lagen keine Ergebnisse aus direkt vergleichenden Studien vor. Aufgrund des einarmigen Designs der Zulassungsstudien für Nivolumab (CA209-205 und CA209-039) war ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator nicht möglich. Zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes wurde ein historischer (nicht-adjustierter) Vergleich unter Einbezug einer Vergleichsstudie durchgeführt. Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes beruht auf diesem historischen Vergleich. Zur Identifizierung von Studien, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin untersucht wurde, wurde eine systematische Literaturrecherche entsprechend den Standards der evidenzbasierten Medizin durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.3.2 und Abschnitt 4.2.3.3). Berücksichtigt wurden nach Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (2) sowohl Studien, die Patienten beschreiben, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen, als auch solche, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen (Therapie nach Maßgabe des Arztes).

Nachfolgend werden die wesentlichen methodischen Aspekte, die dem historischen Vergleich zugrunde liegen, beschrieben.

Historischer Vergleich

Statistische Modelle

Time-to-event Endpunkte

Für Time-to-Event Analysen wurden zunächst individuelle Patientendaten zu Überlebenszeiten und Zensierungen aus veröffentlichten Kaplan-Meier-Kurven extrahiert (DigitizeIt Software) und dann mit den gepoolten Patientendaten zu Nivolumab aus den beiden Zulassungsstudien CA209-205 und CA209-039 verglichen. Um eine möglichst große Homogenität zu gewährleisten, wurden Patienten mit der selben Therapiesequenz gepoolt. Als

Effektschätzer wurde das jeweilige Hazard Ratio (HR) mithilfe einer Cox-Regression berechnet. Das Hauptregressions-Modell berücksichtigte die Studienvariabilität durch die Aufnahme einer Covariate für den Faktor „*Studie*“.

Code des Computerprogramms

Für die Durchführung der Analysen wurde die Software „R“ in der Version R 3.2.3. (R Foundation; R-Project.org) verwendet. Die entsprechenden Programmcodes sind in Modul 5 hinterlegt.

Sensitivitätsanalysen

Als Sensitivitätsanalyse im Kontext des historischen Vergleiches wurden nur die Kohorte B von Studie CA209-205 und die wie in Kohorte B behandelten Patienten der Studie CA209-039 gepoolt mit der ZVT verglichen.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
Nicht zutreffend.					

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

Status der Information: 17./18.10.2016

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

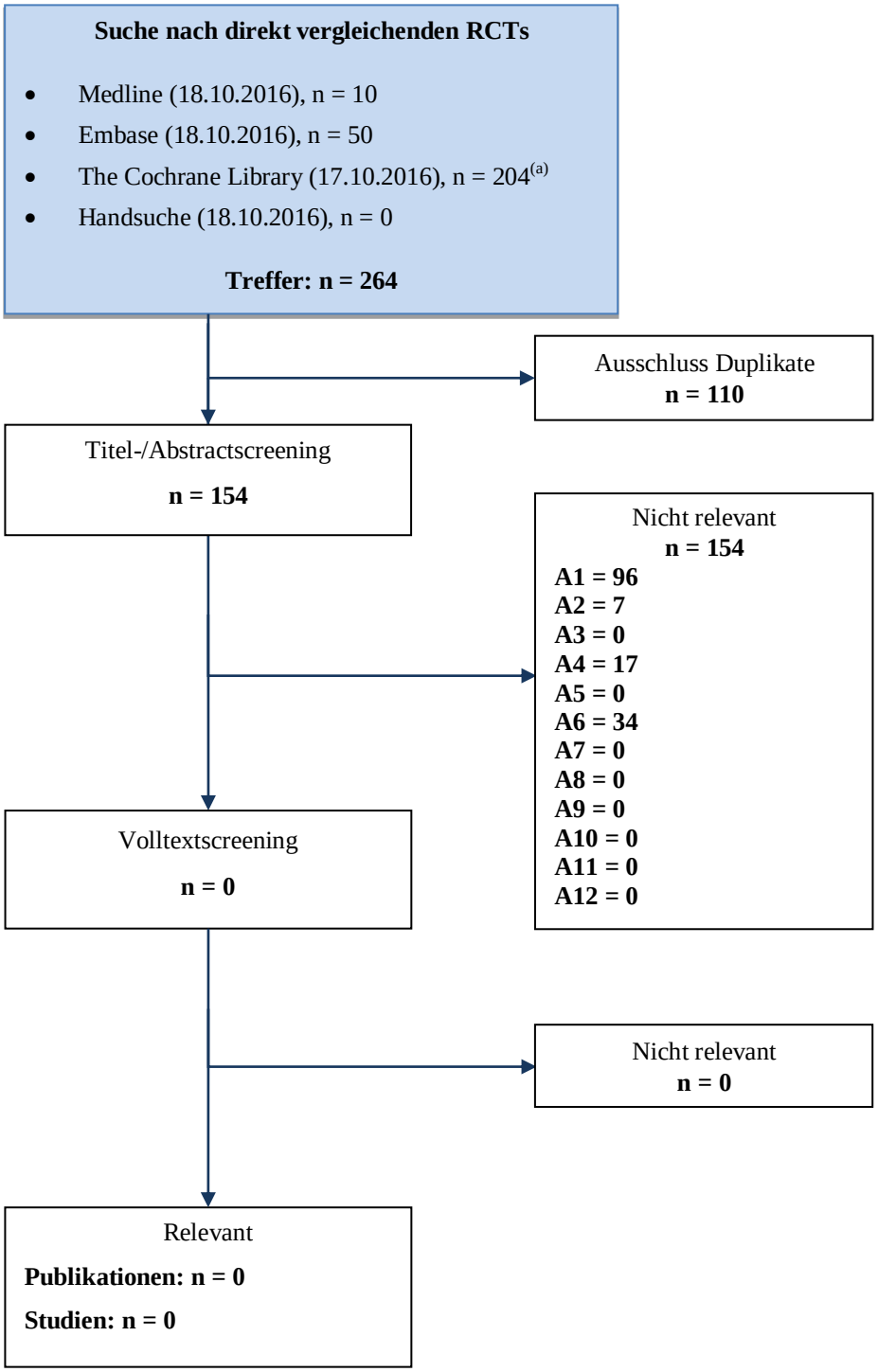

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

[a] Die Gesamttrefferzahl für die Cochrane Library ergibt sich als Summe der jeweils in Anhang 4-A unter 4-A1 und unter 4-A2 dargestellten Suchstrategien in den Cochrane Datenbanken nach RCTs.

Es wurden keine Studien bei der Suche nach direkt vergleichenden RCTs identifiziert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

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

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Ergebnisse der Recherche in Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.3 dargestellt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die durchgeführte Recherche der Suche in Studienregistern erfolgte am 17.10.2016.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien

(exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Es wurden keine für die Fragestellung relevanten RCT identifiziert.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Nicht zutreffend.						

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

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
Nicht zutreffend.			

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

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	***ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig***
Nicht zutreffend.				

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe

– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

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

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

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

Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	

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

<Abbildung Meta-Analyse> – entfällt

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend. Es wurden keine Studien identifiziert, die einen indirekten Vergleich ermöglicht hätten. Die durchgeführte Recherche der bibliographischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern erfolgte am 17.10.2016 und 18.10.2016.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-17: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-21: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
Nicht zutreffend.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-21 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 17.10.2016

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-21 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
Nicht zutreffend.	

4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

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

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

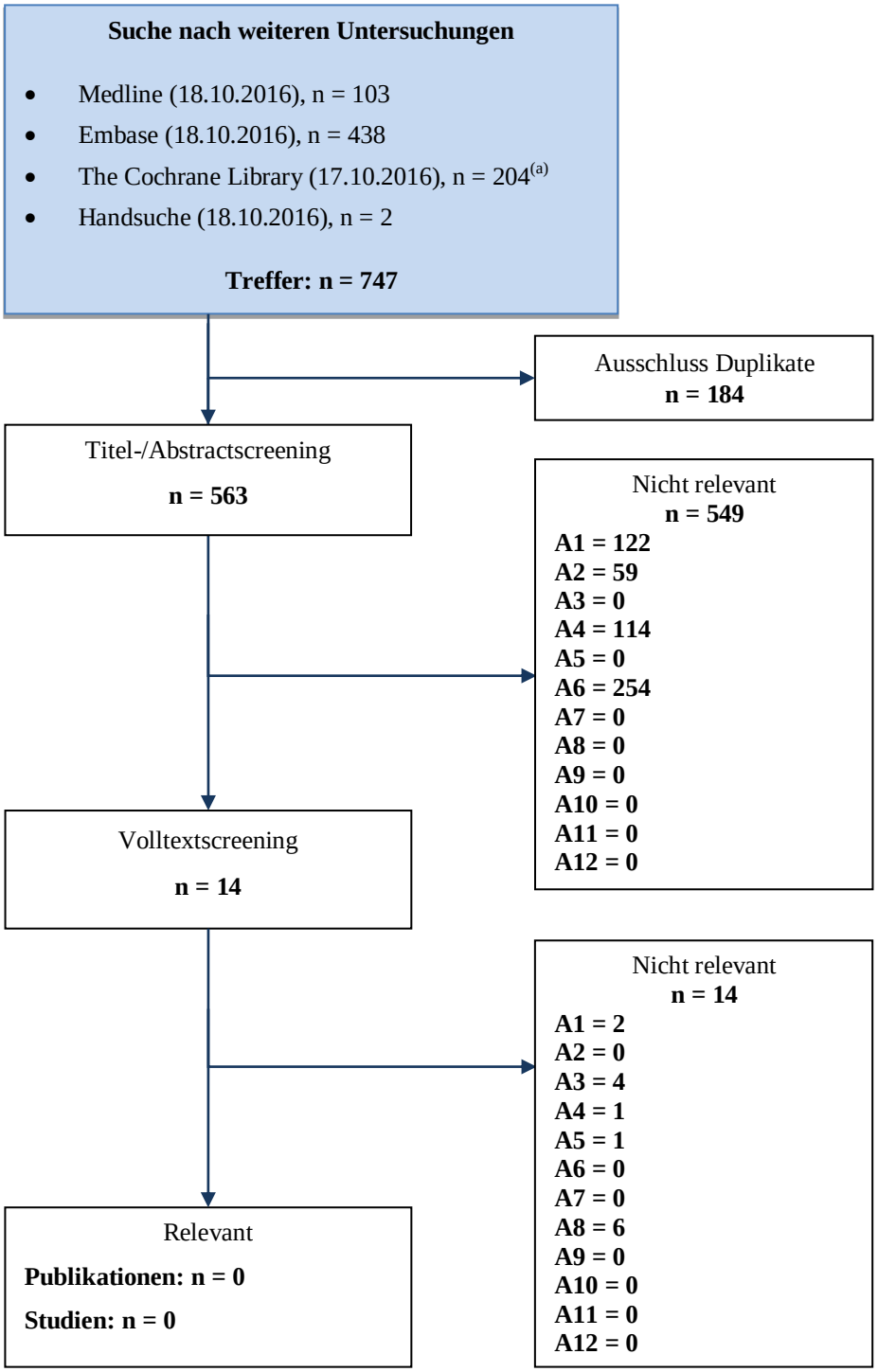

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

(a) Die Gesamttrefferzahl für die Cochrane Library ergibt sich als Summe der in Anhang 4-A unter 4-A3 dargestellten Suchstrategien in den Cochrane Datenbanken. Dabei wurde sowohl nach Nivolumab als auch nach Vergleichstherapien gesucht („Suche 2“).

Es wurden 14 nicht randomisierte Studien identizifiert, die allerdings nicht vergleichend waren und deshalb an dieser Stelle ausgeschlossen wurden.

4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-21*) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Tabelle 4-23: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

4.3.2.2.1.4 Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.2.1.1, 4.3.2.2.1.2 und 4.3.2.2.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispiel-

haften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-24: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
Nicht zutreffend.						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z.B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-28: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CA209-205	ja	ja	laufend	Kohorte B: Geplante Behandlungsdauer mit Nivolumab: bis zur Krankheitsprogression, zur Beendigung der Studienmedikation über die Progression hinaus, zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten oder zur Beendigung der Studienmedikation aus anderen Gründen Kohorte C: Therapiestopp bei anhaltender kompletter Remission für 1 Jahr; bei nachfolgendem Relapse Möglichkeit eines erneuten Therapiebeginns	In relevanter Kohorte B: Arm A: Nivolumab In relevanter Kohorte C: Arm A: Nivolumab
CA209-	ja	ja	laufend	Geplante	Arm A: Nivolumab

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
039				Behandlungsdauer mit Nivolumab: bis zu 2 Jahre oder bis zur kompletten Remission, zur Krankheitsprogression oder zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten Follow-up: 100 Tage nach Beendigung der Studienmedikation	

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-28 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in der Tabelle haben den Stand vom 17.10.2016.

Hinweis: Um einen möglichst homogenen Patientenpool für die Ableitung des Zusatznutzens zu gewährleisten, wurden neben der Kohorte B der Studie CA209-205 auch diejenigen Patienten von Kohorte C der Studie CA209-205 sowie diejenigen Patienten der Studie CA209-039 in die gepoolte Analyse eingeschlossen, die wie in der Kohorte B behandelt wurden. Der Interim-02-Studienbericht vom 14.10.2016 der Studie CA209-205 enthält neben Analysen der Kohorte B zu aktualisierten Datenschnitten auch Analysen der gesamten Kohorte C, die im Dossier als Zusatzanalyse dargestellt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-28 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

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

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

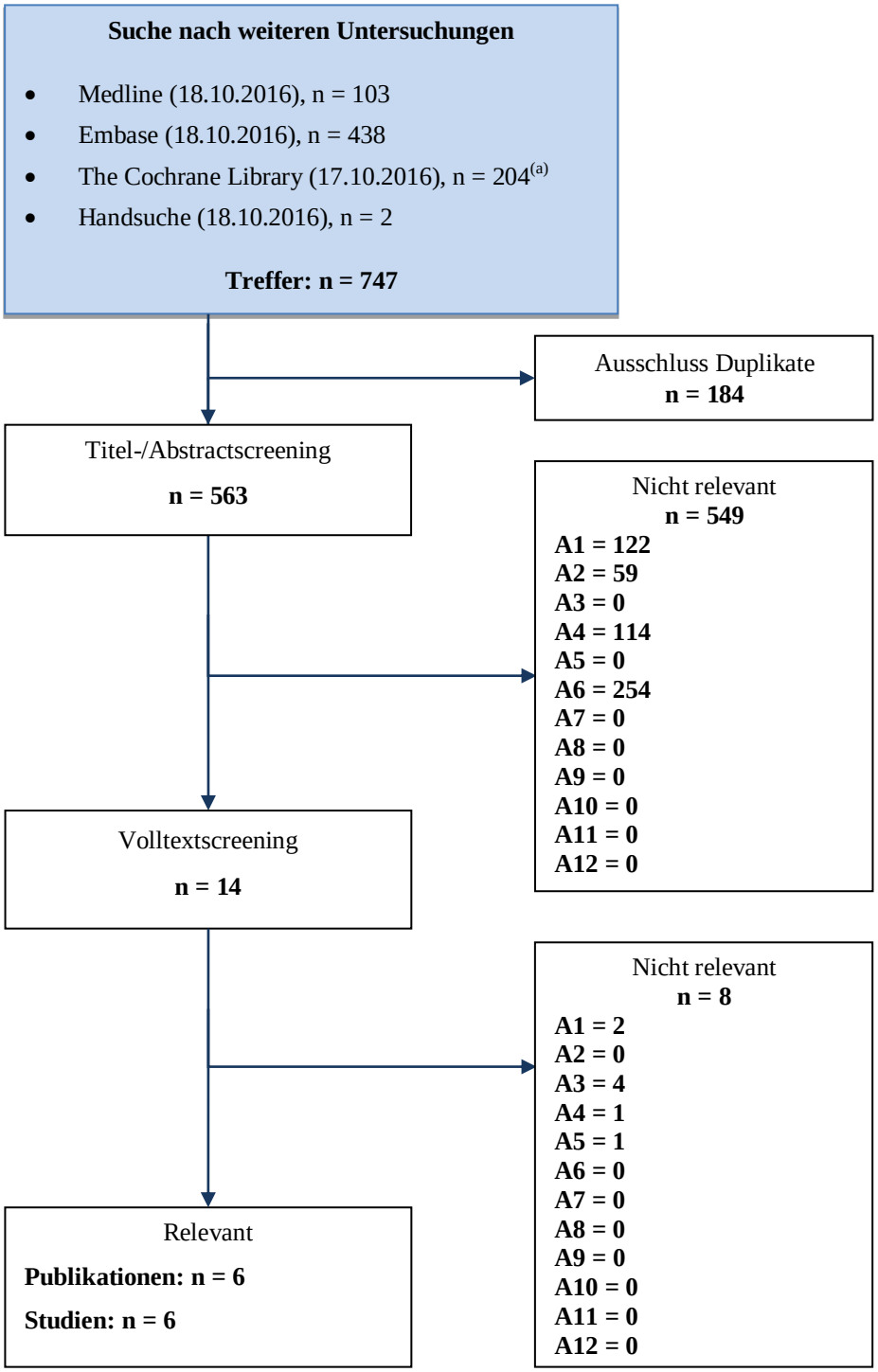

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen

[a] Die Gesamttrefferzahl für die Cochrane Library ergibt sich als Summe der in Anhang 4-A unter 4-A4 dargestellten Suchstrategien in den Cochrane Datenbanken. Dabei wurde sowohl nach Nivolumab als auch nach Vergleichstherapien gesucht („Suche 2“).

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-28*) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Tabelle 4-30: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
CA209-205	Clinicaltrials.gov Register-eintrag (20) ICTRP WHO Register-eintrag (21) EU Clinical Trials Register-eintrag (22) PharmNet.Bund Register-eintrag (23)	ja	ja	laufend
CA209-039	Clinicaltrials.gov Register-eintrag (24) ICTRP WHO Register-eintrag (25)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-30 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-30 haben den Stand 17./18.10.2016 (zuletzt durchgeführte Recherche der Suche in Studienregistern; siehe Anhang 4-B). Die zwei lt. Tabelle 4-30 relevanten Studien wurden in 4 Studienregistern (Studie CA209-205) bzw. in 2 Studienregistern (Studie CA209-039) gefunden.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

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

Tabelle 4-31: Studienpool – weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
Nivolumab						
CA209-205	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja (26)
CA209-039	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja (27)
Allogene SCT						
Chen 2012 und 2014	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja (28, 29)
Perrot 2016	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja (30)
HDCT und ASCT						
Keine Daten verfügbar						
Therapie nach Maßgabe des Arztes						
Cheah 2016	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja (31)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z.B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Nivolumab						
CA209-205	offen, parallel, nicht vergleichend, einarmig, multizentrisch, Phase II	Kohorte B und Kohorte C: Erwachsene, klassisches Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltrans-plantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin *Nicht im Anwendungsgebiet:* Kohorte A: Brentuximab Vedotin-naiv Kohorte D: neu diagnostizierte, nicht vorbehandelte Patienten mit cHL	**Gesamt:** n=240 **Intervention:** ***Kohorte A:*** Nivolumab nach einer autologen Stammzelltrans-plantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin-naiv (n=63) ***Kohorte B:*** Nivolumab nach einer autologen Stammzelltrans-plantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin (n=80) ***Kohorte C:*** Nivolumab nach einer autologen Stammzelltrans-plantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin in jeder möglichen Therapiereihenfolge (n=100; davon wie in	Behandlung: bis zu inakzepabler Toxizität oder Krankheits-progression Kohorte C: Therapiestopp bei anhaltender kompletter Remission für 1 Jahr; bei nachfolgendem Relapse Möglichkeit eines erneuten Therapiebeginns Geplante Behandlungsdauer mit Nivolumab: bis zu 2 Jahre oder bis zur kompletten Remission, zur Krankheitspro-gression oder zum Auftreten inakzep-tabler Toxizitäten	34 Studienzentren in 10 Ländern weltweit (Belgien, Deutschland, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Spanien, Tschechien, USA, vereinigtes Königreich [UK]) 08/2014 – laufend (Datenschnitt des bei der EMA eingereichten CSRs vom 02/2016; Für Kohorte B und C: Update Analysen zur Effektivität vom 04/2016, Sicherheitsupdate vom 06/2016)	Primärer EP: ORR Sekundäre EP: DOR, CR, PR Explorative EP: PFS, OS, UE, SUE, EORTC-QLQ-C30, EQ-5D, Rückgangsrate B-Symptomatik

			Kohorte B behandelt n=57 bzw. n=58) ***Kohorte D:*** Nivolumab bei neu diagnostizierten, nicht vorbehandelten Patienten mit cHL – in Kombinations-therapie mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin			
CA209-039	offen, parallel, multizentrisch, Phase I	Erwachsene, rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom	**Gesamt:** n=23 **Intervention:** Nivolumab nach einer autologen Stammzelltrans-plantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin (n=15) Nivolumab nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien (n=8)	Behandlung: bis zu 2 Jahre, Nachbeobachtung: 100 Tage nach Beendigung der Studienmedikation	7 Studienzentren in den USA 12/2012 - laufend (Datenschnitt vom 08/2015)	Primärer EP: UE, SUE Sekundäre EP: ORR, TTR, Zeit bis CR, Zeit bis PR, DOR, PFS Explorative EP: OS
Allogene SCT						
Chen 2012/14	Retrospektive Beobachtungsstudie	Erwachsene, rezidivierendes oder refraktäres Hodgkin-Lymphom	**Gesamt:** n=21 **Intervention:** Allogene Stammzelltransplanta tion nach einer autologen Stammzelltrans-plantation (ASCT)	Nicht zutreffend	**Studienzentren:** 2 Studienzentren in den USA: City of Hope und Seattle Cancer Care Alliance/Fred Hutchinson Cancer Research Center **Betrachteter**	Endpunkte: OS, PFS, (ORR), PR, CR, UE

			und Brentuximab Vedotin (n=21, davon 2 keine ASCT)		**Zeitraum:** 01/2003-12/2012	
Perrot 2016	Retrospektive Beobachtungsstudie	Erwachsene, rezidivierendes oder refraktäres Hodgkin-Lymphom	**Gesamt:** n=240 **Intervention:** Allogene Stammzelltransplantation nach einer autologen Stammzelltrans-plantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin (n=28; davon 3 allogene SZT erhalten)	Nicht zutreffend	**Studienzentren:** 89 Studienzentren in Frankreich **Betrachteter Zeitraum:** 01/2011-10/2013	Endpunkte: OS, PFS, (ORR), PR, CR
HDCT und ASCT						
Keine Daten verfügbar						
Therapie nach Maßgabe des Arztes						
Cheah 2016	Retrospektive Beobachtungsstudie	Erwachsene, rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom	**Gesamt:** n=100 **Intervention:** Therapie nach Maßgabe des Arztes nach einer autologen Stammzelltrans-plantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin (n=71)	Nicht zutreffend	**Studienzentren:** 1 Studienzentrum in den USA: MD Anderson Cancer Center (MDACC) **Betrachteter Zeitraum:** 06/2007-01/2015	Endpunkte: OS, PFS, ORR, PR, CR

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Gruppe 1**	**Gruppe 2**	***Gruppe 3****	***Gruppe 4****
Nivolumab				
CA209-205	„Kohorte B“: Nivolumab nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin: Q2W Nivolumab 3mg/kg Körpergewicht; IV Infusion Keine Dosiseskalation oder -reduktion vorgesehen	„Kohorte C“: Nivolumab nach einer autologen Stammzelltrans-plantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin in jeder möglichen Therapiereihenfolge: Q2W Nivolumab 3mg/kg Körpergewicht; IV Infusion Keine Dosiseskalation oder -reduktion vorgesehen	*„Kohorte A“: Nivolumab nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin-naiv:* *Q2W Nivolumab 3mg/kg Körpergewicht; IV Infusion* *Keine Dosiseskalation oder -reduktion vorgesehen*	*„Kohorte D“: Nivolumab bei neu diagnostizierten und therapienaiven Patienten mit cHL:* *Q2W Nivolumab 240mg; IV Infusion* *Keine Dosiseskalation oder -reduktion vorgesehen* *In Kombination mit:* *Doxorubicin: 25 mg/m² + Vinblastine: 6 mg/m² + Dacarbazine 375 mg/m²*
CA209-039	Nivolumab nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin: Q2W Nivolumab 3mg/kg Körpergewicht; IV Infusion Keine Dosiseskalation oder -reduktion vorgesehen	*Nivolumab nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien:* *Q2W Nivolumab 3mg/kg Körpergewicht; IV Infusion* *Keine Dosiseskalation oder -reduktion vorgesehen*		
Allogene SCT				
Chen 2012/14	Intensitätsreduzierte			

	allogene Stammzelltransplantation
Perrot 2016	Allogene Stammzelltransplantation
HDCT und ASCT	
	Keine Daten verfügbar
Therapie nach Maßgabe des Arztes	
Cheah 2016	Therapie nach Maßgabe des Arztes: • Wirkstoffe in klinischer Erprobung • Gemcitabin • Bendamustin • Andere Alkylanzien • Brentuximab Vedotin Folgebehandlung • Platinbasierte Therapie • ASCT • Andere
Q2W = alle 2 Wochen * Weitere Studienarme in der jeweiligen Studie; nicht im zugelassenen Anwendungsgebiet von Nivolumab, deshalb im Weiteren nicht berücksichtigt.	

In der folgenden Tabelle sind die identifizierten Studienpopulationen hinsichtlich ihrer Populations-Charakteristika gegenübergestellt:

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Populations-charakteristika	***Nivolumab***		***Allogene SCT***		***Therapie nach Maßgabe des Arztes***
	Nivolumab gepoolt[(a)] (Zielpopulation)	**Chen 2012**	**Chen 2014**	**Perrot 2016**	**Cheah 2016**
N	152	18	21	28	97[(b)]
Alter [Jahre]					
Mittelwert	38,6	NA	NA	NA	NA
Median	37,5	30,5	30,5	27,5	32
Min; Max	18; 72	23; 55	22; 55	15; 63	18; 84
Standard-abweichung	12,83	NA	NA	NA	NA
Geschlecht w/m (%)	61 (40,1)/ 91 (59,9)	NA	NA	10 (35,7)/ 18 (64,3)	46 (47,4)/ 51 (52,6)
Vorherige Therapielinien					
Median vorherige Lininen	4	4,5	4	4	3
1 vorherige ASCT				23 (82,1)	
≥2 vorherige ASCT	ASCT: 152 (100)	ASCT: 17 (94,4)	ASCT: 19 (90,5)	2 (7,1)	ASCT: 71 (73,2)
B-Symptomatik %	33 (21,7)	NA	NA	NA	7 (7,2)
ECOG		NA	NA	NA	
0	74 (48,7)				33 (40,7)
1	78 (51,3)				44 (54,3)

Populations-charakteristika	***Nivolumab***		***Allogene SCT***		***Therapie nach Maßgabe des Arztes***
	Nivolumab gepoolt[a] (Zielpopulation)	**Chen 2012**	**Chen 2014**	**Perrot 2016**	**Cheah 2016**
Vorherige Radiotherapie				NA	
ja	118 (77,6)	10 (55,6)	10 (47,6)		28 (28,9)
nein	34 (22,4)	8 (44,4)	11 (52,4)		69 (71,1)
Krankheitsstadium[c]		NA	NA[e]	NA	
I	1 (0,7) [d]				2 (2,4)
II	23 (16,8) [d]				25 (29,8)
III	27 (19,7) [d]				18 (21,4)
IV	86 (62,8) [d]				39 (46,4)
unbekannt					
Ethnie [n (%)]		NA	NA	NA	NA
weiß	133 (87,5)				
schwarz/afroamerikanisch	8 (5,3)				
asiatisch	4 (2,6)2 (1,3)				
amerik. Indianer/Alaska	0				
Hawaiianer/ Pazifik-insulaner	5 (3,3)				
andere					
Region [n (%)]					
USA / Kanada	81 (53,3)	18 (100)	21 (100)	0	97 (100)
Europa	71 (46,7)	0	0	28 (100)	0
Rest der Welt	0	0	0	0	0

Populations-charakteristika	***Nivolumab***		***Allogene SCT***		***Therapie nach Maßgabe des Arztes***
	Nivolumab gepoolt[(a)] (Zielpopulation)	**Chen 2012**	**Chen 2014**	**Perrot 2016**	**Cheah 2016**
(a) eine detaillierte Darstellung der Populationscharakteristika der einzelnen Studien von Nivolumab im Vergleich erfolgt in Tabelle 4-35 (b) Die Anzahl der Patienten, für die jeweils Daten vorliegen, ist teilweise abweichend. (c) zu Studienbeginn (d) Werte nur für Daten aus Studie CA209-205 vorliegend (N=137) (e) Werte lagen nur zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und nicht zu Studienbeginn vor.					
NA = nicht angegeben					

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

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

Studien mit Nivolumab

Die Studien CA209-205 und CA209-039 werden im Folgenden separat beschrieben:

Studie CA209-205

Studienziel:

Mit der Studie CA209-205 sollte primär der medizinische Nutzen von Nivolumab bestimmt werden, gemessen durch die objektive Ansprechrate (ORR) basierend auf IRRC und definiert als Anteil der Patienten, die entweder eine teilweise (PR) oder komplette Remission (CR) gemäß den IWG Kriterien erlangt haben.

Studiendesign:

Die Studie CA209-205 wurde als offene, parallele, nicht vergleichende, einarmige, multizentrische Studie der Phase II durchgeführt. In die Studie wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, bei denen eine ASCT nicht erfolgreich war (außer Kohorte D: neu diagnostizierte, therapienaive Patienten). In der Kohorte B haben die Patienten nach der nicht erfolgreichen ASCT eine Salvage-Therapie mit Brentuximab Vedotin erhalten. In der Kohorte C war eine Therapie mit Brentxuimab Vedotin vor/nach ASCT möglich. Die Kohorten A und D werden nicht weiter dargestellt, da sie nicht dem zu bewertenden Anwendungsgebiet entsprechen.

Interventionen:

Nivolumab wurde in der Studie CA209-205 mit 3 mg/kg intravenös über 60 Minuten am ersten Tag eines Zyklus von 14 Tagen gegeben. Patienten wurden behandelt, wenn nicht weniger als 12 Tage zwischen den Arzneimittelgaben lagen und nicht mehr als drei Tage nach der terminierten Arzneimittelgabe verstrichen waren. Die Dosierung des Arzneimittels wurde mit Hilfe des Körpergewichts vom Patienten errechnet. Eine Verringerung oder Erhöhung der Dosierung war nicht erlaubt. Wenn mehr als drei Tage nach der angesetzten Arzneimittelgabe vergangen waren, wurde die Arzneimittelabgabe als verspätet registriert.

Die Kohorte D verwendet eine abweichende Dosierung von Nivolumab von 240 mg und testet eine kombinierte Gabe mit Doxorubicin: 25 mg/m² + Vinblastine: 6 mg/m² + Dacarbazine 375 mg/m².

Fallzahl:

Die geplante Fallzahl für die Kohorte B in der Studie CA209-205 sollte n=60 Patienten umfassen und wurde aufgrund von zwei Erwägungen bestimmt: Es sollte die Möglichkeit gegeben sein, ein Konfidenzintervall (KI) zu erzeugen, das in der Lage war, ein ORR von 20% zu inkludieren, welches nicht als klinisch relevant angesehen wurde und genügend Informationen liefert, um das Sicherheitsprofil vertrauenswürdig zu verstehen. Unter der Annahme der wahren ORR von 40% hat Kohorte B eine Power von 93%, um die Nullhypothese zu verwerfen. Letztlich wurden n=80 Patienten in Kohorte B eingeschlossen. Die geplante Fallzahl für die Kohorte C in der Studie CA209-205 betrug n=100 Patienten. Sie wurde empirisch bestimmt, um die erweiterte Beurteilung des Risiko-Nutzen-Profils von Nivolumab bei cHL mittels Beobachtung von seltenen Sicherheitsereignissen zu unterstützen.

Fallzahl von Patienten der Kohorte C, die wie in Kohorte B behandelt wurden:

Die Datenbankeinträge für die Sequenz von Stammzelltransplantation und Brentuximab Vedotin in der Kohorte C unterscheiden sich zwischen den Datenschnitten April 2016 (Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Lebensqualität) und Juni 2016 (Endpunkte zur Verträglichkeit). Der Datenschnitt von Kohorte C im April 2016 ("Efficacy") beinhaltet 57 Patienten, die wie in Kohorte B mit ASCT und dann mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden. Im Datenschnitt vom Juni 2016 zu Sicherheitsendpunkten sind 58 Patienten, die wie in Kohorte B behandelt wurden, eingeschlossen. Es ist ein Patient (subject 7-147) in der April-Analyse enthalten und in der Juni-Analyse ausgeschlossen, und zwei Patienten (subjects 40-148 und 4-137) sind nicht in der April-Analyse, aber in der Juni-Analyse enthalten.

Patientenpopulation:

Die Patientenpopulation in der Kohorte B umfasste erwachsene Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom, die nach einer gescheiterten autologen Stammzelltransplantation (ASCT) eine Therapie mit dem Arzneimittel Brentuximab Vedotin erhielten. Es musste entsprechend den 2007 IWG Kriterien dokumentiert sein, dass nicht wenigstens eine PR nach der letzten Behandlung erreicht wurde oder es musste ein dokumentierter Rückfall nach CR oder ein Fortschreiten der Krankheit nach PR oder SD vorliegen. Die Patientenpopulation in der Kohorte C umfasste erwachsene Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom, die vor und/oder nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) mit Brentuximab Vedotin therapiert wurden. Nur die Patienten von Kohorte C, die wie in Kohorte B behandelt wurden, wurden in die Analysen zum Zusatznutzen eingeschlossen, um eine möglichst homogene Studienpopulation für den historischen Vergleich zu gewährleisten. Die im Interim-02-Studienbericht enthaltenen Analysen der gesamten Kohorte C sind als Zusatzanalysen dargestellt.

Randomisierung:

Die Studie CA209-205 war eine einarmige und offene Studie, so dass keine Randomisierung erfolgte.

Studiendauer:

Die primäre Analyse für die Studie CA209-205 wurde für jede Kohorte einzeln durchgeführt, nachdem die vordefinierte Anzahl nach dem Prinzip, letzter Patient erste Behandlung (LPFT) erreicht war. Die Studie bestand aus den folgenden drei Phasen: Screening-Phase, Behandlungs-Phase und Follow-up-Phase. Nach ca. 6 Monaten Follow-up-Zeit von allen Patienten der Kohorte B und der Kohorte C wurde die primäre Analyse vollzogen. Der letzte Patient der Kohorte B erhielt die erste Behandlung am 20.02.2015 und der letzte Patient der Kohorte C am 15.09.2015. Eine zusätzliche Analyse des Überlebens wird bis zu fünf Jahre nach der Analyse des primären Endpunktes durchgeführt. Der klinische Studienbericht und die im Dossier präsentierten Daten und Ergebnisse beziehen sich auf den Studienzeitraum von August 2014 bis Oktober 2015 (1. Datenschnitt). Zusätzlich werden Ergebnisse des 2. Datenschnitts von April 2016 (Efficacy) bzw. Juni 2016 (Sicherheitsanalysen) dargestellt.

Endpunkte:

Primärer Endpunkt:

- ORR nach dem IRRC Assessment

Sekundäre Endpunkte:

- Dauer des objektiven Ansprechens (DOR) nach der Bewertung des IRRC-Assessments
- Komplette Remissionsrate (CRR) und Dauer der Remission nach der Bewertung des IRRC-Assessments
- Partielle Remissionsrate (PRR) und Dauer der Remission nach der Bewertung des IRRC-Assessments
- Objektive Ansprechrate (ORR) und objektives Ansprechen (DOR) nach der Bewertung des Investigators

Explorative Endpunkte:

- Progressionsfreies Überleben (PFS) nach der Bewertung des IRRC-Assessments
- Gesamtüberleben (OS)
- Gesamtsicherheit und die Verträglichkeit von Nivolumab

- Assoziation zwischen Biomarker im peripheren Blut
- Pharmakologie von Nivolumab
- Immunogenität
- allgemeine Lebensqualität als EuroQoL

Zusätzliche Endpunkte:

- Zeit bis zum Ansprechen (TTR):
- ORR nach PD-L1 Expression
- ORR nach 9p24.1 Änderung

Patientencharakteristika:

Die Patienten in der Kohorte B der Studie CA209-205 waren im Durchschnitt 38,7 Jahre alt und 63,8% waren männlich. 88,8% der Patienten waren der ethnischen Gruppe „weiß“ zugeordnet, 41,3% der Patienten wurden in Europa (inkl. Deutschland) in die Studie eingeschlossen. Bzgl. des ECOG Performance Status 1 lag der Anteil der Patienten in der Kohorte B bei 47,5%. Die Anteile der Patienten bezogen auf die Krankheitsstadien zu Beginn der Studie waren 1,3% (Stadium I), 13,8% (Stadium II), 17,5% (Stadium III) und 67,5% (Stadium IV). Die 57 Patienten der Kohorte C, die wie in Kohorte B behandelt wurden, waren im Durchschnitt 38,5 Jahre alt und 52,6% waren männlich. 87,7% der Patienten waren der ethnischen Gruppe „weiß“ zugeordnet, 66,7% der Patienten wurden in Europa (inkl. Deutschland) in die Studie eingeschlossen. Bzgl. des ECOG Performance Status 1 lag der Anteil der Patienten in der Kohorte C, die wie in Kohorte B behandelt wurden, bei 56,1%. Die Anteile der Patienten bezogen auf die Krankheitsstadien zu Beginn der Studie waren 0% (Stadium I), 21,1% (Stadium II), 22,8% (Stadium III) und 56,1% (Stadium IV).

Studie CA209-039

Studienziel:

Mit der Studie CA209-039 sollten primär dosislimitierende Toxizitäten, die maximal verträgliche Dosis und die empfohlene Phase-II-Dosis für Nivolumab bis zu einer Maximaldosis von 3 mg/kg verabreicht alle 2 Wochen an Patienten mit einer rezidivierenden oder refraktären malignen hämatologischen Erkrankung nachgewiesen werden. Neben cHL wurden in der Studie CA209-039 auch andere hämatologische Erkrankungen behandelt, die nicht in das Anwendungsgebiet von Nivolumab bei cHL fallen.

Studiendesign:

Die Studie CA209-039 wurde als offene, multizentrische Studie der Phase I durchgeführt. Es war der Einschluss von Patienten mit jeglicher Form des Hodgkin-Lymphoms vorgesehen. Alle 23 eingeschriebenen Patienten wiesen die Form des klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) auf und wurden in sieben klinischen Forschungszentren in den USA behandelt. Die Patienten wurden entsprechend ihrer Krankheit und ihres Krankheitsverlaufs in Verbindung mit der Therapie den entsprechenden zwei Gruppen zugeordnet. Refraktäre/rezidivierende cHL-Patienten mit gescheiterter ASCT und Brentuximab Vedotin Behandlung wurden der Gruppe 1 („ASCT-Bren failed"; n=15) zugeordnet.

Interventionen:

Dem klassischen Hodgkin-Lymphom Patienten der Gruppe 1 aus der Studie CA209-039 wurde Nivolumab in einer Dosierung von 3mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion verabreicht. Nach der ersten Dosis folgte eine dreiwöchige Auswertungsperiode von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik. Die folgenden Dosen wurden alle 2 Wochen verabreicht (Q2W). Eine Dosissteigerung oder eine Dosisreduzierung war nicht erlaubt.

Fallzahl:

Für die Studie CA209-039 wurde vorab eine adäquate Fallzahlschätzung durchgeführt, die sich auf den Endpunkt objektive Ansprechrate (ORR) bezieht. Die Fallzahlbestimmung in der Steigerungsphase basiert nicht auf statistischer Berechnung, aber sie beruht auf der Anzahl der beobachteten Toxizität. Es wurde erwartet, dass sechs bis neun Patienten mit jeder Dosis behandelt werden würden. Bei der erweiterten Kohorte wurde erwartet, 23 Patienten in der Studie zu haben, die mit der maximalen Dosierung von 3 mg/kg behandelt wurden. Wenn in der erweiterten Kohorte vier (17,4%) oder fünf (21,7%) von den 23 Patienten auf die Therapie ansprechen würden, läge die untere Grenze für die objektive Ansprechrate bei einem 90% einseitigen Konfidenzintervall bei 7,8% und 11,0%.

Patientenpopulation:

Obwohl die Studie den Einschluss von Patienten mit jeglicher Form des Hodgkin-Lymphoms, inklusive dem nodulären Lymphozyten-prädominanten Hodgkin-Lymphom (NLPHL), erlaubte, gehörten alle 23 eingeschlossen Hodgkin-Lymphom Patienten der Form des klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) an. Alle eingeschlossenen Patienten waren stark vorbehandelt. Die Gruppe 1 aus der Studie CA209-039 umfasste erwachsene Patienten mit refraktärem/rezidivierendem klassischem Hodgkin-Lymphom nach gescheiterter ASCT und Brentuximab Vedotin Behandlung.

Randomisierung:

Die Studie CA209-039 war eine einarmige und offene Studie, entsprechend erfolgte keine Randomisierung.

Studiendauer:

Die Einschreibung für die Patienten in die Studie fand über elf Monate vom 21.12.2012 bis zum 11.11.2013 statt. Die letzte Visite mit dem letzten Patient war am 19.06.2015. Zum Zeitpunkt des Interim-Studienberichts (15.01.2016) lief die Studie noch. Der Datenschnitt mit der Oracle Clinical Database für die Interimanalyse war der 11.08.2015. Die Behandlungsphase sollte per Protokoll maximal zwei Jahre dauern. Patienten, die eine CR über 16 Wochen hatten, konnten bereits früher mit der Studie aufhören. Für alle Patienten gab es eine Nachbeobachtungszeit mit Sicherheitsassessment über 100 Tage. Generell war die Nachbeoachtungszeit auf ein Jahr festgesetzt. Die Überlebensanalyse sollte bis fünf Jahre nach Studienbeginn aufrecht erhalten werden oder sie sollte bis zum Tod des Patienten, bis zum Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zur Zensierung eines Patienten durchgeführt werden.

Endpunkte:

Primärer Endpunkt:

- Sicherheitsassessment

Sekundäre Endpunkte:

- Pharmakokinetik
- ORR
- Zeit bis zum Ansprechen der Therapie (TTR)
- Zeit bis zur CR
- Zeit bis zur PR
- Dauer des Ansprechens (DOR)
- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Serum Antikörper gegen das Arzneimittel Nivolumab (ADA)

Explorative Endpunkte:

- PD-L1 mittels Immunhistochemie (IHC)-assay
- PD-L1, PD-L2, 9p24, pSTAT3, und EBV mittels Dana Farber Cancer Institut (DFCI)-assay
- ORR nach dem Investigator

- PD-L1 Expressionsstatus nach IHC
- 9p24.1 und molekulare Tumorcharakteristiken (PD-L1, PD-L2, pSTAT3, EBV mit DFCI)
- Gesamtüberleben (OS)

Patientencharakteristika:

Die Patienten in der Gruppe 1 der Studie CA209-039 waren im Durchschnitt 38,6 Jahre alt und 66,7% waren männlich. 80,0% der Patienten waren der ethnischen Gruppe „weiß“ zugeordnet, alle Patienten wurden in den USA in die Studie eingeschlossen. Bzgl. des ECOG Performance Status 1 lag der Anteil der Patienten in der Gruppe 1 bei 53,3%.

Detaillierte Charakterisierung der Studienpopulation von Nivolumab

Im Folgenden werden in Ergänzung der Tabelle 4-34 die detaillierten Charakteristika der Studienpopulation für Nivolumab tabellarisch dargestellt:

Tabelle 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulationen: Details – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Populationscharakteristika	CA209-205 Kohorte B (N=80)	CA209-205 Kohorte C[(a)] (N=57)	CA209-039[(a)] (N=15)	Nivo gepoolt (N=152)
Alter [Jahre]				
N	80	57	15	152
Mittelwert	38,7	38,5	38,6	38,6
Median	37	39,0	40	37,5
Min; Max	18; 72	19; 69	24; 54	18; 72
Standardabweichung	13	13,43	10,08	12,83
Altersgruppe [n (%)]				
< 65	77 (96,3)	54 (94,7)	15 (100,0)	146 (96,1)
>= 65 - < 75	3 (3,8)	3 (5,3)	0	6 (3,9)
>= 75 - < 85	0	0	0	0
>= 85	0	0	0	0
>= 75	0	0	0	0
>= 65	3 (3,8)	3 (5,3)	0	6 (3,9)
< 30	27 (33,8)	20 (35,1)	3 (20,0)	50 (32,9)
>= 30 - < 45	28 (35,0)	16 (28,1)	9 (60,0)	53 (34,9)
>= 45 - < 60	18 (22,5)	18 (31,6)	3 (20,0)	39 (25,7)
>= 60	7 (8,8)	3 (5,3)	0	10 (6,6)
Geschlecht [n (%)]				
männlich	51 (63,8)	30 (52,6)	10 (66,7)	91 (59,9)
weiblich	29 (36,3)	27 (47,4)	5 (33,3)	61 (40,1)
Ethnie [n (%)]				
weiß	71 (88,8)	50 (87,7)	12 (80,0)	133 (87,5)
schwarz/afroamerikanisch	4 (5,0)	2 (3,5)	2 (13,3)	8 (5,3)

Populationscharakteristika	CA209-205 Kohorte B (N=80)	CA209-205 Kohorte C[(a)] (N=57)	CA209-039[(a)] (N=15)	Nivo gepoolt (N=152)
asiatisch	1 (1,3)	3 (5,3)	0	4 (2,6)
amerik. Indianer/Alaska	0	2 (3,5)	0	2 (1,3)
Hawaiianer/Pazifikinsulaner	0	0	0	0
andere	4 (5,0)	0	1 (6,7)	5 (3,3)
Ethnische Herkunft [n (%)]				
hispanisch oder Latino	1 (1,3)	0	1 (6,7)	2 (1,3)
nicht hispanisch oder Latino	63 (78,8)	26 (45,6)	13 (86,7)	102 (67,1)
nicht berichtet	16 (20,0)	31 (54,4)	1 (6,7)	48 (31,6)
Raucherstatus [n (%)]				
derzeitig/ehemalig	32 (40,0)	25 (43,9)	5 (33,3)	62 (40,8)
niemals	45 (56,3)	30 (52,6)	10 (66,7)	85 (55,9)
unbekannt	3 (3,8)	2 (3,5)	0	5 (3,3)
Region [n (%)]				
USA/Kanada	47 (58,8)	19 (33,3)	15 (100,0)	81 (53,3)
Europa	33 (41,3)	38 (66,7)	0	71 (46,7)
Rest der Welt	0	0	0	0
Zeit seit Erstdiagnose [Jahre]				
N	80	57	NA	152
Median (Min - Max)	6,15 (1,3 - 25,1)	5,77 (1,0 - 24,9)	NA	5,98 (1,0 - 25,1)
< 1 Jahr	0	0	NA	0
1- < 2 Jahre	5 (6,3)	6 (10,5)	NA	12 (7,9)
2- < 3 Jahre	12 (15,0)	8 (14,0)	NA	21 (13,8)
3- < 4 Jahre	10 (12,5)	7 (12,3)	NA	20 (13,2)
4- < 5 Jahre	7 (8,8)	4 (7,0)	NA	11 (7,2)
>= 5 Jahre	46 (57,5)	32 (56,1)	NA	88 (57,9)
Gewicht (kg)				
N	80	57	15	152
Mittelwert	76,56	74,40	81,05	76,19
Median	74,85	71,00	73,5	73,85
Min; Max	45,0; 132,6	46,9; 167,6	50,7; 126,0	45,0; 167,6
Q1 , Q3	63,30; 87,50	58,50; 82,50	62,80; 95,90	61,40; 87,50
Standardabweichung	19,971	21,768	23,758	20,985
Krankheitsstadium[(b)]				
I	1 (1,3)	0	NA	NA
II	11 (13,8)	12 (21,1)	NA	NA
III	14 (17,5)	13 (22,8)	NA	NA
IV	54 (67,5)	32 (56,1)	NA	NA
unbekannt	0	0	NA	NA
B-Symptomatik %[(b)]	18 (22,5)	15 (26,3)	NA	33 (21,7)
ECOG Performance Status [n (%)]				
0	42 (52,5)	25 (43,9)	7 (46,7)	74 (48,7)
1	38 (47,5)	32 (56,1)	8 (53,3)	78 (51,3)

CA209-205: Datenschnitt April 2016
CA209-039: Datenschnitt August 2015
(a) Patienten, die wie in Kohorte B behandelt wurden
(b) zu Studienbeginn

NA = nicht berichtet

Populationscharakteristika	CA209-205 Kohorte B (N=80)	CA209-205 Kohorte C[(a)] (N=57)	CA209-039[(a)] (N=15)	Nivo gepoolt (N=152)
Nivo = Nivolumab Min = Minimum Max = Maximum Q1 = 25%-Quartil Q3 = 75%-Quartil				

Tabelle 4-36: Zusatzanalyse: Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulationen: Details – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CA209-205 Kohorte C gesamt)

Populationscharakteristika	CA209-205 Kohorte C (N=100)
Alter [Jahre]	
N	100
Mittelwert	36,1
Median	32,0
Min; Max	19; 69
Standardabweichung	12,41
Altersgruppe [n (%)]	
< 65	97 (97,0)
>= 65 - < 75	3 (3,0)
>= 65	3 (3,0)
< 30	37 (37,0)
>= 30 - < 45	34 (34,0)
>= 45 - < 60	26 (26,0)
>= 60	3 (3,0)
Geschlecht [n (%)]	
männlich	56 (56,0)
weiblich	44 (44,0)
Ethnie [n (%)]	
weiß	86 (86)
schwarz/afroamerikanisch	6 (6,0)
asiatisch	5 (5,0)
amerik. Indianer/Alaska	2 (2,0)
Hawaiianer/Pazifikinsulaner	0
andere	1 (1,0)
Ethnische Herkunft [n (%)]	
hispanisch oder Latino	1 (1,0)
nicht hispanisch oder Latino	56 (56,0)
nicht berichtet	43 (43,0)
Raucherstatus [n (%)]	
derzeitig/ehemalig	36 (36,0)
niemals	61 (61,0)
unbekannt	3 (3,0)
Region [n (%)]	
USA/Kanada	42 (42,0)
Europa	58 (58,0)
Rest der Welt	0

Populationscharakteristika	CA209-205 Kohorte C (N=100)
Zeit seit Erstdiagnose [Jahre]	
N	100
Median (Min - Max)	3,41 (1,0 - 24,9)
< 1 Jahr	0
1- < 2 Jahre	18 (18,0)
2- < 3 Jahre	22 (22,0)
3- < 4 Jahre	14 (14,0)
4- < 5 Jahre	9 (9,0)
>= 5 Jahre	37 (37,0)
Gewicht (kg)	
N	100
Mittelwert	76,42
Median	73,35
Min; Max	40,0; 167,6
Q1 , Q3	58,50; 84,85
Standardabweichung	23,191
Krankheitsstadium[(a)]	
I	2 (2,0)
II	20 (20,0)
III	17 (17,0)
IV	61 (61,0)
unbekannt	0
B-Symptomatik %	25 (25,0)
ECOG Performance Status [n (%)]	
0	50 (50,0)
1	50 (50,0)
CA209-205: Datenschnitt April 2016 (a) zu Studienbeginn	
Min = Minimum Max = Maximum Q1 = 25%-Quartil Q3 = 75%-Quartil	

In der folgenden Tabelle werden die vorherigen Krebs-bedingten Therapien der Studienpopulation für Nivolumab dargestellt.

Tabelle 4-37: Vorherige Krebs-bedingte Therapien der eingeschlossenen Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Vorherige Therapie	CA209-205 Kohorte B (N=80)	CA209-205 Kohorte C[(a)] (N=57)	CA209-039[(a)] (N=15)	Nivo gepoolt (N=152)
Anzahl vorheriger systemischer Therapieregime [n (%)][(b)]				
1	0	0	0	0
2	0	0	1 (6,7)	1 (0,7)
3	20 (25,0)	20 (35,1)	2 (13,3)	42 (27,6)
4	21 (26,3)	19 (33,3)	2 (13,3)	42 (27,6)

Vorherige Therapie	CA209-205 Kohorte B (N=80)	CA209-205 Kohorte C[(a)] (N=57)	CA209-039[(a)] (N=15)	Nivo gepoolt (N=152)
>= 5	39 (48,8)	18 (31,6)	10 (66,7)	67 (44,1)
Median [Min; Max]	4 [3; 15]	4 [3; 9]	5 [2; 15]	4 [2; 15]
Erste Therapielinie [n (%)]				
ABVD	68 (85,0)	45 (78,9)	13 (86,7)	126 (82,9)
BEACOPP eskaliert	0	2 (3,5)	0	2 (1,3)
andere	12 (15,0)	10 (17,5)	2 (13,3)	24 (15,8)
Zweite Therapielinie [n (%)]				
ABVD	2 (2,5)	4 (7,0)	0	6 (3,9)
BEACOPP eskaliert	2 (2,5)	1 (1,8)	0	3 (2,0)
DHAP	9 (11,3)	7 (12,3)	1 (6,7)	17 (11,2)
ESHAP	6 (7,5)	4 (7,0)	0	10 (6,6)
ICE	28 (35,0)	13 (22,8)	5 (33,3)	46 (30,3)
GVD	1 (1,3)	1 (1,8)	0	2 (1,3)
IGEV	8 (10,0)	12 (21,1)	1 (6,7)	21 (13,8)
andere	24 (30,0)	14 (24,6)	8 (53,3)	46 (30,3)
Voherige ASCT [n (%)]				
Ja	80 (100,0)	57 (100,0)	15 (100,0)	152 (100,0)
Nein	0	0	0	0
Vorheriger chirurgischer Eingriff (krebsbedingt) [n (%)]				
Ja	46 (57,5)	22 (38,6)	13 (86,7)	81 (53,3)
Nein	34 (42,5)	35 (61,4)	2 (13,3)	71 (46,7)
Vorherige Strahlentherapie [n (%)]				
Ja	59 (73,8)	46 (80,7)	13 (86,7)	118 (77,6)
Nein	21 (26,3)	11 (19,3)	2 (13,3)	34 (22,4)

CA209-205: Datenschnitt April 2016
CA209-039: Datenschnitt August 2015
(a) Patienten, die wie in Kohorte B behandelt wurden
(b) Ohne vorbereitende Therapieregime für ASCT und vorherige systemische Therapieregime mit unbekannter Therapielinie (nur Studie CA209-205)

Nivo = Nivolumab
Min = Minimum
Max = Maximum

Tabelle 4-38: Zusatzanalyse: Vorherige Krebs-bedingte Therapien der eingeschlossenen Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CA209-205 Kohorte C gesamt)

Vorherige Therapie	CA209-205 Kohorte C (N=100)
Anzahl vorheriger systemischer Therapieregime [n (%)][(a)]	
1	0
2	3 (3,0)
3	32 (32,0)
4	36 (36,0)
>= 5	29 (29,0)
Median [Min; Max]	4 [2; 9]

Vorherige Therapie	CA209-205 Kohorte C (N=100)
Erste Therapielinie [n (%)]	
ABVD	86 (86,0)
BEACOPP eskaliert	3 (3,0)
andere	11 (11,0)
Zweite Therapielinie [n (%)]	
ABVD	5 (5,0)
BEACOPP eskaliert	2 (2,0)
DHAP	9 (9,0)
ESHAP	5 (5,0)
ICE	22 (22,0)
GVD	2 (2,0)
IGEV	21 (21,0)
andere	32 (32,0)
Voherige ASCT [n (%)]	
Ja	100 (100,0)
Nein	0
Vorheriger chirurgischer Eingriff (krebsbedingt) [n (%)]	
Ja	42 (42,0)
Nein	58 (58,0)
Vorherige Strahlentherapie [n (%)]	
Ja	69 (69,0)
Nein	31 (31,0)
CA209-205: Datenschnitt April 2016 (a) Ohne vorbereitende Therapieregime für ASCT und vorherige systemische Therapieregime mit unbekannter Therapielinie	
Min = Minimum Max = Maximum	

Nachstehend werden die vorherigen Krebs-bedingten systemischen Therapien der Studienpopulation für Nivolumab tabellarisch wiedergegeben.

Tabelle 4-39: Vorherige Krebs-bedingte systemische Therapien der eingeschlossenen Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Vorherige systemische Therapie	CA209-205 Kohorte B (N=80)	CA209-205 Kohorte C[(a)] (N=57)	CA209-039[(a)] (N=15)	Nivo gepoolt (N=152)
Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern	**80 (100,0)**	**57 (100,0)**	**15 (100,0)**	**152 (100,0)**
Brentuximab Vedotin	80 (100,0)	57 (100,0)	15 (100,0)	152 (100,0)
Antineoplastische Prüfpräparate	4 (5,0)	-	3 (20,0)	7 (4,6)
Rituximab	14 (17,5)	4 (7,0)	2 (13,3)	20

Vorherige systemische Therapie	CA209-205 Kohorte B (N=80)	CA209-205 Kohorte C[(a)] (N=57)	CA209-039[(a)] (N=15)	Nivo gepoolt (N=152)
				(13,2)
Steroide	**45 (56,3)**	**39 (68,4)**	**9 (60,0)**	**93 (61,2)**
Dexamethason	31 (38,8)	19 (33,3)	2 (13,3)	52 (34,2)
Meprednison	-	-	1 (6,7)	1 (0,7)
Methylprednisolon	8 (10,0)	8 (14,0)	1 (6,7)	17 (11,2)
Prednisolon	11 (13,8)	9 (15,8)	-	20 (13,2)
Prednison	18 (22,5)	18 (31,6)	7 (46,7)	43 (28,3)
Chemotherapie - ohne Anthracycline	**80 (100,0)**	**57 (100,0)**	**15 (100,0)**	**152 (100,0)**
Bendamustin	26 (32,5)	11 (19,3)	4 (26,7)	41 (27,0)
Bleomycin	77 (96,3)	55 (96,5)	14 (93,3)	146 (96,1)
Busulfan	1 (1,3)	-	-	1 (0,7)
Carboplatin	37 (46,3)	17 (29,8)	9 (60,0)	63 (41,4)
Carmustin	5 (6,3)	1 (1,8)	1 (6,7)	7 (4,6)
Chlorambucil	4 (5,0)	6 (10,5)	0	10 (6,6)
Cisplatin	40 (50,0)	28 (49,1)	3 (20,0)	71 (46,7)
Cyclophosphamid	22 (27,5)	17 (29,8)	6 (40,0)	45 (29,6)
Cytarabin	28 (35,0)	20 (35,1)	3 (20,0)	51 (33,6)
Dacarbazin	72 (90,0)	49 (86,0)	13 (86,7)	134 (88,2)
Etoposid	65 (81,3)	39 (68,4)	10 (66,7)	114 (75,0)
Fludarabin	1 (1,3)	-	-	1 (0,7)
Gemcitabin	54 (67,5)	33 (57,9)	10 (66,7)	97 (63,8)
Ifosfamid	59 (73,8)	39 (68,4)	10 (66,7)	108 (71,1)
Irinotecan	1 (1,3)	-	-	1 (0,7)
Lomustin	1 (1,3)	3 (5,3)	-	4 (2,6)
Melphalan	10 (12,5)	1 (1,8)	-	11 (7,2)
Methotrexat	2 (2,5)	4 (7,0)	-	6 (3,9)
Mechlorethamin	5 (6,3)	-	4 (26,7)	9 (5,9)
Oxaliplatin	3 (3,8)	1 (1,8)	-	4 (2,6)
Paclitaxel	1 (1,3)	-	-	1 (0,7)
Procarbazin	23 (28,8)	17 (29,8)	6 (40,0)	46 (30,3)
Thiotepa	2 (2,5)	1 (1,8)	-	3 (2,0)

Vorherige systemische Therapie	CA209-205 Kohorte B (N=80)	CA209-205 Kohorte C[(a)] (N=57)	CA209-039[(a)] (N=15)	Nivo gepoolt (N=152)
Trofosfamid	1 (1,3)	1 (1,8)	-	2 (1,3)
Vinblastin	72 (90,0)	52 (91,2)	14 (93,3)	138 (90,8)
Vincristin	24 (30,0)	18 (31,6)	6 (40,0)	48 (31,6)
Vinorelbin	39 (48,8)	23 (40,4)	8 (53,3)	70 (46,1)
Chemotherapie - Anthracycline	**80 (100,0)**	**57 (100,0)**	**14 (93,3)**	**151 (99,3)**
Daunorubicin	-	-	1 (6,7)	1 (0,7)
Doxorubicin	79 (98,8)	57 (100,0)	14 (93,3)	150 (98,7)
Doxorubicin liposomal	12 (15,0)	-	2 (13,3)	14 (9,2)
Epirubicin	4 (5,0)	4 (7,0)	-	8 (5,3)
Mitoxantron	1 (1,3)	3 (5,3)	-	4 (2,6)
Kinase Inhibitoren	**5 (6,3)**	**0**	**3 (20,0)**	**8 (5,3)**
Idelalisib	1 (1,3)	-	2 (13,3)	3 (2,0)
Antineoplastische Prüfpräparate	2 (2,5)	-	-	2 (1,3)
Sorafenib	2 (2,5)	-	1 (6,7)	3 (2,0)
Immunomodulatorische Derivative	**10 (12,5)**	**4 (7,0)**	**1 (6,7)**	**15 (9,9)**
Arsentrioxid	1 (1,3)	-	-	1 (0,7)
Lenalidomid	7 (8,8)	4 (7,0)	1 (6,7)	12 (7,9)
Thalidomid	2 (2,5)	-	-	2 (1,3)
andere	**23 (28,8)**	**3 (5,3)**	**9 (60,0)**	**35 (23,0)**
Antineoplastik	-	-	1 (6,7)	1 (0,7)
BLED/DOXRUB/ETOP/NITMUS/PRED/VINBLA/VINCRI	-	-	1 (6,7)	1 (0,7)
Bortezomib	1 (1,3)	-	1 (6,7)	2 (1,3)
Everolimus	15 (18,8)	1 (1,8)	4 (26,7)	20 (13,2)
Antineoplastische Prüfpräparate	11 (13,8)	3 (5,3)	6 (40,0)	20 (13,2)
Immunmodulatorische Prüfpräparate	1 (1,3)	-	0	1 (0,7)
Immuntherapeutische Prüfpräparate	1 (1,3)	-	-	1 (0,7)
Mesna	1 (1,3)	2 (3,5)	-	3 (2,0)
Pralatrexat	-	-	2 (13,3)	2 (1,3)
Sirolimus	1 (1,3)	-	-	1 (0,7)
T-Zellinfusion	1 (1,3)	-	-	1 (0,7)
Tioguanin	-	-	1 (6,7)	1 (0,7)
Vorinostat	2 (2,5)	-	1 (6,7)	3 (2,0)

CA209-205: Datenschnitt April 2016
CA209-039: Datenschnitt August 2015
(a) Patienten, die wie in Kohorte B behandelt wurden

Nivo = Nivolumab

Vorherige systemische Therapie	CA209-205 Kohorte B (N=80)	CA209-205 Kohorte C[(a)] (N=57)	CA209-039[(a)] (N=15)	Nivo gepoolt (N=152)
Min = Minimum Max = Maximum				

Tabelle 4-40: Zusatzanalyse: Vorherige Krebs-bedingte systemische Therapien der eingeschlossenen Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CA209-205 Kohorte C gesamt)

Vorherige systemische Therapie	CA209-205 Kohorte C (N=100)
Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern	100 (100,0)
Brentuximab Vedotin	100 (100,0)
Antineoplastische Prüfpräparate	0
Rituximab	10 (10,0)
Steroide	61 (61,0)
Dexamethason	30 (30,0)
Methylprednisolon	12 (12,0)
Prednisolon	11 (11,0)
Prednison	31 (31,0)
Chemotherapie - ohne Anthracycline	100 (100,0)
Bendamustin	24 (24,0)
Bleomycin	98 (98,0)
Busulfan	0
Carboplatin	33 (33,0)
Carmustin	1 (1,0)
Chlorambucil	6 (6,0)
Cisplatin	43 (43,0)
Cyclophosphamid	28 (28,0)
Cytarabin	29 (29,0)
Dacarbazin	91 (91,0)
Etoposid	70 (70,0)
Fludarabin	0
Gemcitabin	58 (58,0)
Ifosfamid	75 (75,0)
Irinotecan	0
Lomustin	3 (3,0)
Melphalan	2 (2,0)
Methotrexat	5 (5,0)
Mechlorethamin	1 (1,0)
Oxaliplatin	2 (2,0)
Paclitaxel	0
Procarbazin	26 (26,0)
Thiotepa	1 (1,0)
Trofosfamid	1 (1,0)
Vinblastin	94 (94,0)

Vorherige systemische Therapie	CA209-205 Kohorte C (N=100)
Vincristin	29 (29,0)
Vinorelbin	44 (44,0)
Chemotherapie - Anthracycline	100 (100,0)
Doxorubicin	100 (100,0)
Doxorubicin liposomal	3 (3,0)
Epirubicin	6 (6,0)
Mitoxantron	4 (4,0)
Kinase Inhibitoren	0
Idelalisib	0
Antineoplastische Prüfpräparate	0
Sorafenib	0
Immunomodulatorische Derivative	4 (4,0)
Arsentrioxid	0
Lenalidomid	4 (4,0)
Thalidomid	0
andere	5 (5,0)
Bortezomib	0
Everolimus	2 (2,0)
Antineoplastische Prüfpräparate	4 (4,0)
Immunmodulatorische Prüfpräparate	0
Immuntherapeutische Prüfpräparate	0
Mesna	2 (2,0)
Sirolimus	0
T-Zellinfusion	0
Vorinostat	1 (1,0)
CA209-205: Datenschnitt April 2016	

Zudem werden an dieser Stelle die Folgetherapien der Studienpopulation für Nivolumab abgebildet.

Tabelle 4-41: Folgetherapie in den eingeschlossenen Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Folgetherapie	CA209-205 Kohorte B (N=80)	CA209-205 Kohorte C[(a)] (N=57)	CA209-039[(a)] (N=15)	Nivo gepoolt (N=152)
Patienten mit Folgetherapien [n (%)]	**21 (26,3)**	**8 (14,0)**	**8 (53,3)**	**37 (24,3)**
Strahlentherapie [n (%)]				
Ja	1 (1,3)	0	1 (6,7)	2 (1,3)
Nein	79 (98,8)	57 (100,0)	14 (93,3)	150 (98,7)
Operation [n (%)]				
Ja	1 (1,3)	-	-	-
Nein	79 (98,8)	-	-	-
Allogene Stammzelltransplantation [n (%)]				
Ja	7 (8,8)	5 (8,8)	3 (20,0)	15 (9,9)

Folgetherapie	CA209-205 Kohorte B (N=80)	CA209-205 Kohorte C[(a)] (N=57)	CA209-039[(a)] (N=15)	Nivo gepoolt (N=152)
Nein	73 (91,3)	52 (91,2)	12 (80,0)	137 (90,1)
Autologe Stammzelltransplantation [n (%)]				
Ja	0	0	0	0
Nein	80 (100,0)	57 (100,0)	15 (100,0)	152 (100,0)
Systemische Therapie [n (%)]	16 (20,0)	3 (5,3)	5 (33,3)	24 (15,8)
Chemotherapie - Anthracycline	2 (2,5)	-	2 (13,3)	4 (2,6)
Doxorubicin	1 (1,3)	-	1 (6,7)	2 (1,3)
Doxorubicin liposomal	-	-	1 (6,7)	2 (1,3)
Chemotherapie - ohne Anthracycline	11 (13,8)	3 (5,3)	3 (20,0)	17 (11,2)
Bendamustin	1 (1,3)	2 (3,5)	1 (6,7)	4 (2,6)
Bleomycin	1 (1,3)	-	-	1 (0,7)
Chlorambucil	1 (1,3)	1 (1,8)	-	2 (1,3)
Cyclophosphamid	4 (5,0)	-	-	4 (2,6)
Etoposid	1 (1,3)	1 (1,8)	1 (6,7)	3 (2,0)
Fludarabin	4 (5,0)	-	-	4 (2,6)
GEMCIT/OXAL	1 (1,3)	-	-	1 (0,7)
Gemcitabin	2 (2,5)	1 (1,8)	1 (6,7)	4 (2,6)
Lomustin	-	1 (1,8)	-	1 (0,7)
Melphalan	2 (2,5)	-	-	2 (1,3)
Mechlorethamin	1 (1,3)	-	-	1 (0,7)
Oxaliplatin	1 (1,3)	-	-	1 (0,7)
Procarbazin	3 (3,8)	1 (1,8)	-	4 (2,6)
Thiotepa	3 (3,8)	-	-	3 (2,0)
Vinblastin	2 (2,5)	-	-	2 (1,3)
Vincristin	2 (2,5)	-	1 (6,7)	3 (2,0)
Vinorelbin	-	-	1 (6,7)	1 (0,7)
Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern	4 (5,0)	-	3 (20,0)	7 (4,6)
Brentuximab Vedotin	-	-	1 (6,7)	1 (0,7)
Antineoplastische Prüfpräparate	4 (5,0)	-	1 (6,7)	5 (3,3)
Ipilimumab	1 (1,3)	-	-	1 (0,7)
Rituximab	-	-	1 (6,7)	1 (0,7)
Kinase Inhibitoren	2 (2,5)	-	-	2 (1,3)
Ruxolitinib	2 (2,5)	-	-	2 (1,3)
Steroide	4 (5,0)	-	1 (6,7)	5 (3,3)
Methylprednisolon	1 (1,3)	-	-	1 (0,7)
Prednisolon	1 (1,3)	-	-	1 (0,7)
Prednison	2 (2,5)	-	1 (6,7)	3 (2,0)
andere	2 (2,5)	-	2 (13,3)	4 (2,6)
Everolimus	1 (1,3)	-	1 (6,7)	2 (1,3)
Antineoplastische Prüfpräparate	1 (1,3)	-	1 (6,7)	2 (1,3)
Ipilimumab	-	-	1 (6,7)	1 (0,7)
CA209-205: Datenschnitt Juni 2016				

Folgetherapie	CA209-205 Kohorte B (N=80)	CA209-205 Kohorte C[(a)] (N=57)	CA209-039[(a)] (N=15)	Nivo gepoolt (N=152)
CA209-039: Datenschnitt August 2015 (a) Patienten, die wie in Kohorte B behandelt wurden				

Tabelle 4-42: Zusatzanalyse: Folgetherapie in den eingeschlossenen Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CA209-205 Kohorte C gesamt)

Folgetherapie	CA209-205 Kohorte C (N=100)
Patienten mit Folgetherapien [n (%)]	23 (23,0)
Strahlentherapie [n (%)]	
Ja	1 (1,0)
Nein	99 (99,0)
Operation [n (%)]	
Ja	0
Nein	100 (100,0)
Allogene Stammzelltransplantation [n (%)]	
Ja	18 (18,0)
Nein	82 (82,0)
Autologe Stammzelltransplantation [n (%)]	
Ja	0
Nein	100 (100,0)
Systemische Therapie [n (%)]	8 (8,0)
Chemotherapie - Anthracycline	0
Chemotherapie - ohne Anthracycline	5 (5,0)
Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern	0
Kinase Inhibitoren	0
Steroide	2 (2,0)
andere	1 (1,0)
CA209-205: Datenschnitt Juni 2016	

Abschließend werden die Beobachtungs- und Behandlungsdauer der Studienpopulation für Nivolumab dargestellt.

Tabelle 4-43: Beobachtungs- und Behandlungsdauer der eingeschlossenen Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Beobachtungs- und Behandlungsdauer	CA209-205 Kohorte B (N=80)	CA209-205 Kohorte C[(a)] (N=58)	CA209-039[(a)] (N=15)	Nivo gepoolt (N=153)
Beobachtungsdauer (Monate)				
Mittelwert	15,90	10,40	20,75	14,29
Median	17,00	10,64	21,88	14,29
Min; Max	1,9; 21,9	1,4; 14,3	11,2; 27,6	1,4; 27,6
Standardabweichung	4,349	2,729	4,424	5,069

Beobachtungs- und Behandlungsdauer	CA209-205 Kohorte B (N=80)	CA209-205 Kohorte C[(a)] (N=58)	CA209-039[(a)] (N=15)	Nivo gepoolt (N=153)
andere Kennzahlen				
> 3 Monate [n (%)]	78 (97,5)	56 (96,6)	15 (100,0)	149 (97,4)
> 6 Monate [n (%)]	75 (93,8)	53 (91,4)	15 (100,0)	143 (93,5)
> 9 Monate [n (%)]	74 (92,5)	46 (79,3)	15 (100,0)	135 (88,2)
> 12 Monate [n (%)]	66 (82,5)	14 (24,1)	14 (93,3)	94 (61,4)
Behandlungsdauer (Monate)				
Mittelwert	12,37	8,80	12,11	10,99
Median [(c)]	15,67	NA	12,09	15,67
Min; Max [(b)]	1,1; 21,9+	0,0; 14,3+	2,6; 23,4	0,0; 23,4
Standardabweichung	6,560	3,837	7,751	6,032
andere Kennzahlen				
> 3 Monate [n (%)]	74 (92,5)	52 (89,7)	14 (93,3)	140 (91,5)
> 6 Monate [n (%)]	59 (73,8)	41 (70,7)	10 (66,7)	110 (71,9)
> 9 Monate [n (%)]	50 (62,5)	33 (56,9)	8 (53,3)	91 (59,5)
> 12 Monate [n (%)]	43 (53,8)	10 (17,2)	8 (53,3)	61 (39,9)

CA209-205: Datenschnitt Juni 2016
CA209-039: Datenschnitt August 2015
(a) Patienten, die wie in Kohorte B behandelt wurden
(b) Das Symbol + bezeichnet einen zensierten Wert
(c) Mediane wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode berechnet

Nivo = Nivolumab
Min = Minimum
Max = Maximum
NA = nicht berechenbar

Die Unterschiede in den Beobachtungs- und Behandlungszeiten zwischen den Kohorten B und C rühren daher, dass die Studie noch läuft und der erste Patient der Kohorte C erst ca. 6 Monate nach Einschluss des ersten Patienten in die Kohorte B erfolgte (Erste Visite des ersten Patienten Kohorte B: 26.08.2014, Kohorte C: 13.02.2015). Da die Kohorten B und C in der Demographie und in den Baseline Charakteristika nicht relevant von einander abweichen und die Abweichungen in den Beobachtungs- und Behandlungsdauern durch den späteren Start der Kohorte C verursacht sind, können die Kohorten für den historischen Vergleich gepoolt werden. Hierzu wurde für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt mit den gepoolten Daten ohne die Kohorte C, d.h. bestehend aus der Kohorte B von Studie CA209-205 und dem Anteil der Studie CA209-039, der wie in Kohorte B behandelt wurde. Die Sensitivitätsanalyse zeigt konsistente Ergebnisse.

Tabelle 4-44: Zusatzanalyse: Beobachtungs- und Behandlungsdauer der eingeschlossenen Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie CA209-205 Kohorte C gesamt)

Beobachtungs- und Behandlungsdauer	CA209-205 Kohorte C (N=100)
Beobachtungsdauer (Monate)	
Mittelwert	10,56
Median	10,64

Beobachtungs- und Behandlungsdauer	CA209-205 Kohorte C (N=100)
Min; Max	1,4; 15,3
Standardabweichung	2,763
Behandlungsdauer (Monate)	
Mittelwert	9,09
Median [(b)]	NA
Min; Max [(a)]	0; 15,3+
Standardabweichung	3,779
andere Kennzahlen	
> 3 Monate [n (%)]	92 (92,0)
> 6 Monate [n (%)]	75 (75,0)
> 9 Monate [n (%)]	61 (61,0)
> 12 Monate [n (%)]	22 (22,0)
CA209-205: Datenschnitt Juni 2016 (a) Das Symbol + bezeichnet einen zensierten Wert (b) Median wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode berechnet	
Min = Minimum Max = Maximum NA = nicht berechenbar	

Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie

Die Studie Cheah 2016 (Therapie nach Maßgabe des Arztes für Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen) wird im Folgenden beschrieben.

Studie Cheah 2016

Studienziel:

Das Ziel der Studie war es, die Einflussgrößen / Eigenschaften und die Ergebnisse der Population der nachfolgenden Therapie nach einer gescheiterten Behandlung mit Brentuximab Vedotin zu beschreiben, um als Referenzpunkt für Phase-II-Studien für neu entstehende Therapien zu dienen.

Studiendesign:

In der Studie Cheah 2016 wurden retrospektiv Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom untersucht, die Brentuximab Vedotin nicht als Frontline-Therapie, jedoch als Heilungsversuch erhalten haben und bei denen es zu einer Krankheitsprogression kam. Der Krankheitsverlauf aller Patienten der Studie musste eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin beinhalten und bei allen betrachteten Patienten gescheitert sein. Der Verlauf der nachfolgenden Therapie wurde analysiert, um herauszufinden, wie die klinischen Ergebnisse und eventuell Zukunftsprognosen für jeden Patienten sind. Dafür wurde für jeden Patienten die Behandlungsstrategie nach der Krankheitsprogression einzeln bestimmt. Um das zu erreichen, wurden Studienteilnehmercharakteristiken der einzelnen Patienten aus elektronischen Aufzeichnungen der Datenbank des MD Anderson Cancer Center (MDACC) sowohl zum

Zeitpunkt der Diagnose von cHL als auch zum Zeitpunkt der Progression nach der Brentuximab Vedotin Behandlung und Therapie der Krankheit herausgesucht. Da die initiale Therapie unter Umständen in anderen Zentren durchgeführt wurde, fehlen zum Teil klinische Daten oder Labordaten von einzelnen Patienten.

Interventionen:

Es handelt sich um eine retrospektive Studie über den Verlauf von cHL-Patienten, die nach einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin wieder an cHL erkrankt sind. Eine Vergleichsgruppe zur Interventionsgruppe existiert nicht. Für einen vorgegebenen Zeitraum wird der Krankheitsverlauf jedes eingeschlossenen Patienten aus einer Datenbank retrospektiv ermittelt. Nach Gabe von Brentuximab Vedotin und Progression der Erkrankung erfolgten die folgenden Interventionen nach Maßgabe des Arztes:

Tabelle 4-45: Folgetherapie in der eingeschlossenen Studienpopulation Cheah 2016 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Folgetherapie	**Cheah 2016 (N=97*) [n (%)]**
Patienten mit Folgetherapien	**79 (81,4)**
Wirkstoffe in klinischer Erprobung	28 (28,9)
Gemcitabin	15 (15,5)
Bendamustin	12 (12,4)
Andere Alkylanzien	6 (6,2)
Brentuximab Vedotin Folgebehandlung	6 (6,2)
Platinbasierte Therapie	4 (4,1)
ASCT	3 (3,1)
Andere	5 (5,2)
*: Die Publikation weist 100 bzw. 97 Patienten insgesamt aus.	

Fallzahl:

Eine Fallzahlbestimmung in dem eigentlichen Sinne fand nicht in der üblichen Weise statt. Es wurde die Datenbank des MD Anderson Cancer Center (MDACC) nach Daten über Patienten mit passenden Ein- und Ausschlusskriterien für einen Zeitraum von Juni 2007 bis Januar 2015 herausgefiltert. 97 Patienten haben die Kriterien erfüllt (Angaben im Paper, im Abstract werden N=100 genannt) und wurden in die Studie aufgenommen.

Patientenpopulation:

Aus der Datenbank des MD Anderson Cancer Center (MDACC) wurden Patienten eingeschlossen, die eine Brentuximab Vedotin Behandlung hinter sich haben. Die Patienten müssen zudem einen histologischen Nachweis über das Vorliegen eines cHL haben. Nach der Behandlung mit Brentuximab Vedotin sind die cHL-Patienten rückfällig/refraktär geworden und eine Krankheitsprogression ist zu jeder Zeit nach der Behandlung mit Brentuximab Vedotin möglich gewesen. Ausgeschlossen wurden Patienten, die Brentuximab Vedotin als Teil einer Frontline-Therapie erhalten haben.

Randomisierung:

Die Studie ist eine retrospektive einarmige Studie. Eine Randomisierung fand nicht statt.

Studiendauer:

Die Erhebung der Daten fand für einen Zeitraum von Juni 2007 bis Januar 2015 statt.

Endpunkte:

Primäre Endpunkte:

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Gesamtüberleben (OS)

Sekundäre Endpunkte:

- Wirksamkeit der nachfolgenden Therapie nach der gescheiterten Brentuximab Vedotin Behandlung

Explorative Endpunkte:

- Prognostische Faktoren für die Vorhersage von PFS und OS

Patientencharakteristika:

Die Patienten in der Studie Cheah 2016 hatten ein medianes Alter von 32 Jahren und 52,6% waren männlich. Über die Ethnie der Patienten wurden keine Angaben gemacht. Alle Patienten wurden in den USA in die Studie eingeschlossen. Bzgl. des ECOG Performance Status 1 lag der Anteil der Patienten bei 54,3%.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse von CA209-205 und CA209-039 auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien CA209-205 und CA209-039 sind aus mehreren Gründen gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Studie CA209-205 wurde u.a. in Deutschland und in westlichen Industrieländern (Europa, USA) mit ähnlichen Bevölkerungsruppen durchgeführt, und rund 89% (Kohorte B) bzw. ca. 88% (Kohorte C) der gesamten Studienpopulation zählten zur ethnischen Gruppe „weiß“ (siehe Tabelle 4-35). In der Studie CA209-039 waren es 80%.

Von der gepoolten Gesamtpopulation bestehend aus der Studie CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt) sowie Studie CA209-039 (wie in Kohorte B behandelt) wurden 71 von 152 Patienten (46,7%) in europäischen Zentren und 81 von 152 Patienten (53,3%) in amerikanischen und kanadischen Zentren behandelt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.7). Besonders hervorzuheben ist, dass in der Studie CA209-205 in Kohorte B ingesamt 34 Patienten der eingeschlossenen 80 Patienten, d.h. 42,5% der Patienten in deutschen Studienzentren eingeschlossen wurden. In Kohorte C waren dies ingesamt 16 Patienten der in die Kohorte eingeschlossenen 100 Patienten, d.h. 16% der Patienten (siehe Modul 5 CSR; Tabelle S.2.1). Dies ist eine hohe Repräsentanz deutscher Studienzentren und gewährleistet die Übertragbarkeit der überwiegend an kaukasischen Patienten durchgeführten Studien.

Insgesamt gibt es keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse der Gesamtpopulation nicht auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen seien.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse von Cheah 2016 auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie Cheah 2016 sind aus mehreren Gründen gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Die Studienpopulation ist hinsichtlich ECOG und Krankheitsstadien mit den oben genannten Studien CA209-205 und CA209-039 ähnlich, bei denen die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet ist. Die Studie Cheah 2016 wurde zwar ausschließlich mit Patienten aus dem amerikanischen Studienzentrum MD Anderson Cancer Center (MDACC) durchgeführt, aber die Therapiestandards in vortherapierten Therapiesituationen bei cHL sind zwischen den USA und Europa vergleichbar. Die in der Studie Cheah 2016 nach Brentuximab Vedotin Versagen durchgeführten Therapien (siehe Tabelle 4-45) sind mit den in Deutschland üblichen Therapien nach Maßgabe des Arztes vereinbar (Expertenmeinung).

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-46: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nivolumab							
CA209-205	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	nicht zutreffend
CA209-039	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	nicht zutreffend
Allogene SCT							
Chen 2012/14	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	nicht zutreffend
Perrot 2016	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	nicht zutreffend
HDCT und ASCT							
Keine Daten verfügbar							
Therapie nach Maßgabe des Arztes							
Cheah 2016	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	nicht zutreffend

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für diese Nutzenbewertung stehen keine direkten Vergleichsstudien zur Verfügung. Auch ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns der CA209-205- und CA209-039-Studie nicht möglich. Daher wurde für diese Nutzenbewertung ein Vergleich von Ergebnissen aus historischen Studien mit der in Abschnitt 4.2.1 genannten ZVT durchgeführt, soweit möglich. Vor dem Hintergrund dieser Vorgehensweise ist die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene von nachrangiger Bedeutung: Vielmehr spielt die Vergleichbarkeit der jeweils gegenübergestellten Patientenkollektive eine wesentliche Rolle. Entsprechend ist die

Vergleichbarkeit der gegenübergestellten Patientenkollektive wesentliches Kriterium für die Beurteilbarkeit und Durchführbarkeit eines historischen Vergleichs.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist vor allem für die Einschätzung randomisierter kontrollierter Studien von Bedeutung. Ergebnisse aus nicht randomisierten Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt (3). Eine explizite Beurteilung des Verzerrungspotenzials wird für nicht randomisierte Studien daher nicht durchgeführt. Sofern möglich und sinnvoll, werden einzelne Aspekte, die Einfluss auf die Aussagekraft der Ergebnisse haben können, adressiert.

Studien mit Nivolumab CA209-205 und CA209-039

Gemäß Kapitel 2, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen der VerfO liegt für nicht vergleichende Studien die Evidenzstufe IV vor. Es handelt sich bei den Studien CA209-205 und CA209-039 um einarmige Studien, weshalb das Verzerrungspotenzial hoch ist. Gemäß dem IQWiG-Methodenpapier besteht bei nicht vergleichenden Studien minimale qualitative Ergebnissicherheit (3). Aufgrund des einarmigen und offenen Studiendesigns können keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht werden. Weder Patienten noch die behandelnden Personen waren dementsprechend verblindet. Zur Beurteilung der ergebnisunabhängigen Berichterstattung wurden Angaben aus dem Statistischen Analyseplan, Studienprotokoll sowie Studienbericht miteinander verglichen. Dabei wurden keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung gefunden. Sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung auf Studienebene führen könnten, wurden nicht identifiziert. Die Auswertungsmethodik der Endpunkte wurde jeweils transparent beschrieben. Für die Datenauswertung wurden adäquate statistische Verfahren angewendet.

Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie

Studienübergreifende Aspekte

Die für den historischen Vergleich identifizierten Studien sind alle retrospektive, einarmige Beobachtungsstudien. Ein historischer Vergleich ist grundsätzlich als mit hohem Verzerrungspotenzial behaftet einzustufen. Aussagen zur Verblindung von Patienten und behandelnden Personen können für retrospektive Beobachtungsstudien nicht getroffen werden. Auf der Basis der Publikationen kann eine ergebnisunabhängige Berichterstattung nicht abschließend beurteilt werden, da es sich bei den Studien um Studien Dritter handelt. Sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung auf Studienebene führen könnten, wurden nicht identifiziert. Die Methodik der Analyse der Endpunkte wurde überwiegend transparent beschrieben. Für die Datenauswertung wurden adäquate statistische Verfahren verwendet.

Studienspezifische Aspekte

Ergebnisse retrospektiver Studien können aufgrund der fehlenden Randomisierung und der damit einhergehenden potentiellen Heterogenität der Gruppen verzerrt sein (Selection Bias). Dieser Aspekt wird im Folgenden studienspezifisch dargestellt:

Chen 2012/2014 (28, 29)

Im Hinblick auf demografische Basischarakteristika fällt auf, dass die Patienten der gepoolten Nivolumab Population mit Median 37,0 Jahren im Vergleich zu Chen 2012/2014 mit 30,5 Jahren älter sind (Tabelle 4-34). Hinsichtlich der vorherigen Therapielinien sind die Populationen vergleichbar, während zu ECOG keine Angaben vorliegen. Bei den Krankheitsstadien fällt auf, dass für die Population Chen 2012/2014 nur Werte zum Diagnosezeitpunkt berichtet sind und insofern die Vergleichbarkeit mit der Nivolumab Population zum Studienzeitpunkt nicht verlässlich beurteilbar ist (Tabelle 4-34; Tabelle 4-35). Hinzu kommt, dass Nivolumab nach ASCT und Brentuximab Vedotin in der Therapiesituation eines rezidivierenden oder refraktären cHL indiziert ist (1), während die Population Chen 2012/2014 eine allogene SZT nach Ansprechen von Brentuximab Vedotin („Bridging“) erhält. Entsprechend wird die Population im Weiteren nicht für den historischen Vergleich berücksichtigt.

Perrot 2016 (30)

Im Hinblick auf demografische Basischarakteristika fällt auf, dass die Patienten der gepoolten Nivolumab Population mit Median 37,0 Jahren im Vergleich zu Perrot 2016 mit 27,5 Jahren älter sind (Tabelle 4-34). Hinsichtlich der vorherigen Therapielinien sind die Populationen vergleichbar. Die für einen historischen Vergleich relevante Patientenpopulation stellt allerdings nur eine Teilgruppe der in Perrot 2016 untersuchten Patienten dar. Für diese relevante Teilpopulation von Perrot 2016 werden insbesondere keine Informationen zu den Krankheitsstadien gegeben und es liegen keine Angaben zu ECOG vor (Tabelle 4-34). Insgesamt sind somit verlässliche Aussagen zur Vergleichbarkeit der (Teil-)Population von Perrot 2016 und Nivolumab nicht möglich. Hinzu kommt, dass Nivolumab nach ASCT und Brentuximab Vedotin in der Therapiesituation eines rezidivierenden oder refraktären cHL indiziert ist (1), während die Population Perrot 2016 eine allogene SZT nach Ansprechen von Brentuximab Vedotin („Bridging“) erhält. Entsprechend wird die Population im Weiteren nicht für den historischen Vergleich berücksichtigt.

Cheah 2016 (31)

Im Hinblick auf demografische Basischarakteristika sind die Patienten der gepoolten Nivolumab Population mit Median 37,0 Jahren im Vergleich zu Cheah 2016 mit 32 Jahren zwar älter, aber grundsätzlich vergleichbar, vor allem wenn man das Altersmaximum von 72

Jahren Nivolumab und 84 Jahren bei Cheah 2016 berücksichtigt (Tabelle 4-34). Hinsichtlich der vorherigen Therapielinien sind die Populationen vergleichbar (gepoolt Median 5, CA209-205 Median 4), wobei hier die Cheah Publikation eher weniger vorangegangene Therapielinien (Median 3) aufweist. Die ECOG Verteilung ist mit 51,3% ECOG 0 und 48,7% ECOG 1 für Nivolumab gepoolt mit der Population bei Cheah 2016 mit 40,7% ECOG 0 und 54,3% ECOG 1 vergleichbar. Bei den Krankheitsstadien bestehen nur geringe Unterschiede zuungunsten der Nivolumab Population, bei der rund 80% in Stadium III und IV sind versus bei Cheah 21,4% Stadium III und 46,4% Stadium IV (Tabelle 4-34; Tabelle 4-35). Insgesamt ist eine Vergleichbarkeit der Populationen von Cheah 2016 und Nivolumab gegeben. Entsprechend wird die Studie für den historischen Vergleich berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial durch Einordnung der Nivolumab Population, ob für Stammzelltransplantation noch in Frage kommend

Der G-BA hat entsprechend der medizinischen Praxis die Vergleichstherapie für Patienten nach ASCT und Brentuximab Vedotin eingeteilt in (2):

- Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen (erhalten allogene Stammzelltransplantation oder HDCT gefolgt von ASCT)
- Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen (erhalten Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und unter Berücksichtigung der Vortherapien, wobei auch Strahlen- oder Chemotherapien oder BSC umfasst ist)

Da die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien mit Nivolumab die Frage „Für weitere Stammzelltransplantation geeignet?“ nicht festlegen, ist bei der Gesamtpopulation von einer Abdeckung der beiden vom G-BA als ZVT bestimmten Teilpopulationen in den beiden Nivolumab-Studien auszugehen. Entsprechend stellt sich die Frage nach einer Operationalisierung dieser beiden Teilpopulationen.

Gemäß deutscher Leitlinien kommen in der Regel nur Patienten mit einem Alter ≤65 Jahre für eine ASCT oder alloplastische SZT bei cHL in Frage (8). Allerdings ist diese empfohlene Altersgrenze im Einzelfall nicht unumstößlich und auch die Europäischen Leitlinien geben keine entsprechende Altersgrenze an (9). Umgekehrt sind auch nicht alle Patienten mit Alter <65 Jahre beispielsweise aufgrund des Allgemeinzustands für eine erneute Stammzelltransplantation geeignet. Entsprechend ist eine Operationalisierung „für weitere Stammzelltransplantation in Frage kommend“ im relevanten Anwendungsgebiet nach mehreren Vortherapien anhand des Kriteriums „Alter“ nicht verlässlich durchzuführen.

Basierend auf den Krankheitsstadien besteht ebenfalls eine unterschiedliche klinische Prognose (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1). Die DGHO definiert deshalb nach Risikogruppen ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium, das die Stadien III und IV sowie bestimmte Formen des Stadiums II-B beinhaltet (7, 8). Allerdings ist der prognostische Wert bei mehreren

Vortherapien weniger klar und erlaubt jedenfalls keine verlässliche Aufteilung der Nivolumab-Population hinsichtlich der Frage, ob eine weitere Stammzelltransplantation möglich ist.

Prognostische Modelle bei cHL existieren, diese sind jedoch für mehrfach vorbehandelte Patienten und damit in einer späten Therapiesituation, wie sie für Nivolumab nach ASCT und Brentuximab Vedotin gegeben ist, ungeeignet: „prognostic models are less well defined for relapsed or refractory disease.“(32) Ein grundsätzlich denkbares Modell ist der „international prognostic score“, IPS, ein Punktescore (33). Dieser Punktescore basiert auf 7 Faktoren: Serum Albumin, Hämoglobin, männliches Geschlecht, Alter ≥45 Jahre, Krankheitsstadium IV, Leukozytose und Lymphozytopenie. Allerdings zielt der Score auf eine Krankheitsprogression ab, was nicht notwendiger Weise eine Aussage über die Möglichkeit einer Stammzelltransplantation impliziert. Hinzu kommt, dass sich das Therapieschema heute gegenüber der Population zur Ableitung des IPS in vielen Punkten geändert hat und die Anwendbarkeit in der relevanten, vorbehandelten Therapiesituation unklar ist. Insgesamt erlaubt damit auch der IPS keine Unterteilung der Nivolumab-Population hinsichtlich der Frage, ob eine weitere Stammzelltransplantation für die Patienten in Frage kommt.

Zusammenfassend ist keines der genannten Kriterien geeignet, um die Patientenpopulation nach dem Kriterium „für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommend“ aufzuteilen.

Die Patientenpopulationen wurden jeweils anhand aller verfügbaren Kriterien Alter, Krankheitsstadien und ECOG Stadium verglichen, um die Vergleichbarkeit der Nivolumab Patientenpopulation mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie sicherzustellen. Dabei zeigte sich, dass die Patienten, die eine Therapie nach Maßgabe des Arztes erhielten (Cheah 2016 in Tabelle 4-34), in allen Charakteristika gut mit der gesamten Patientenpopulation von Nivolumab vergleichbar sind (siehe Tabelle 4-34). Entsprechend erfolgt der Vergleich zu der Arbeit von Cheah 2016, die eine Therapie nach Maßgabe des Arztes untersucht hat, mit der gepoolten Patientenpopulation von Nivolumab.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**OS**	**Verbes-serung B-Symp-tomatik**	**EORTC Morbi-dität**	**EORTC (QLQ-C30)**	**EQ-5D**	**UEs**
Nivolumab						
CA209-205	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
CA209-039	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Allogene SCT						
Chen 2012/14	Ausgeschlossen wegen nicht vergleichbarer Patientenpopulationen*					
Perrot 2016	Ausgeschlossen wegen nicht vergleichbarer Patientenpopulationen*					
HDCT und ASCT						
Keine Daten verfügbar						
Therapie nach Maßgabe des Arztes						
Cheah 2016	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

*Im Weiteren werden die Daten aus Chen 2012/14 und Perrot 2016 deshalb nicht dargestellt, siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

Ein historischer Vergleich wird für alle eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt, sofern Daten aus den Vergleichsstudien für den jeweiligen patientenrelevanten Endpunkt vorliegen.

4.3.2.3.3.1 Endpunkte Mortalität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CA209-205	Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dosierung und dem Datum des Todes. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren. Zur Darstellung wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt, die die Datenzensierungen berücksichten. Zusätzlich wurden die Überlebensraten nach 6, 9 und 12 Monaten zum letzten verfügbaren Datenschnitt dargestellt. Die Analyse bezieht alle Patienten (Gesamtpopulation) ein. **Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung der Mortalität:** ▪ Progressionsfreies Überleben (PFS) ▪ Objektive Ansprechrate (ORR) inkl. Dauer des Ansprechens (DOR)
CA209-039	Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dosierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren. Zur Darstellung wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt, die die Datenzensierungen berücksichten. Zusätzlich wurden die Überlebensraten nach 6, 9 und 12 Monaten zum letzten verfügbaren Datenschnitt dargestellt.Die Analyse bezieht alle Patienten (Gesamtpopulation) ein. **Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung der Mortalität:** ▪ Progressionsfreies Überleben (PFS) ▪ Objektive Ansprechrate (ORR) inkl. Dauer des Ansprechens (DOR)
Cheah 2016	OS war definiert als die Zeit (in Monaten) von dem Zeitpunkt des bestätigten Krankheitsrückfalls nach der Behandlung mit Brentuximab Vedotin bis zum Tod jeglicher Ursache. PFS war definiert als die Zeit (in Monaten) von dem Zeitpunkt des bestätigten Krankheitsrückfalls nach der Behandlung mit Brentuximab Vedotin bis zur Krankheitsprogression oder zum Tod jeglicher Ursache. OS und PFS wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität – weitere Untersuchungen

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Nivolumab						
CA209-205	nicht zutreffend	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend
CA209-039	nicht zutreffend	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend
Allogene SCT						
Keine Daten verfügbar						
HDCT und ASCT						
Keine Daten verfügbar						
Therapie nach Maßgabe des Arztes						
Cheah 2016	nicht zutreffend	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend

Aufgrund der Einarmigkeit der Studie kann kein Verzerrungspotenzial für die Studie selbst bestimmt werden. Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für die Erfassung des objektiven Endpunkts Gesamtüberleben irrelevant. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der Gesamtpopulation adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige Aspekte, die die Ergebnissicherheit beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. In der Gesamtschau wird – aufgrund des Verzerrungspotenzials durch das einarmige Studiendesign – das Verzerrungspotenzial des Endpunktes für nicht zutreffend, jedoch für den Vergleich als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse aus den Studien mit Nivolumab

Tabelle 4-50 und Tabelle 4-51 zeigen die Ergebnisse der Analysen zum Gesamtüberleben. Das mediane Überleben wurde für keine der dargestellten Populationen erreicht. Insgesamt trat bei sehr wenigen Patienten ein Ereignis auf. Tabelle 4-52 und Tabelle 4-53 zeigen die zugehörigen Überlebensraten zu Nivolumab für die Zeitpunkte 6, 9 und 12 Monate bzw. 6 Monate, die enstprechend sehr hoch sind. Abbildung 4-5 bis Abbildung 4-9 zeigen die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven.

Die Daten der Kohorte C gesamt sind konsistent mit den gepoolten Ergebnissen (in bzw. wie in Kohorte B behandelte Patienten).

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen

Kenngröße	CA209-205 Kohorte B (N=80)	CA209-205 Kohorte C[(a)] (N=57)	CA209-039[(a)] (N=15)	Nivolumab gepoolt (N=152)
N	80	57	15	152
Patienten mit Ereignis [n (%)]	5 (6,3)	6 (10,5)	4 (26,7)	15 (9,9)
Zensierte Patienten [n (%)]	75 (93,8)	51 (89,5)	11 (73,3)	137 (90,1)
Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[(b)]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [15,84; NA]	NA [NA; NA]
CA209-205: Datenschnitt April 2016 CA209-039: Datenschnitt August 2015 (a) Patienten, die wie in Kohorte B behandelt wurden (b) Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis. Zwei-seitige Konfidenzintervalle wurden nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet (log-log Transformation).				
NA = nicht berechenbar				

Tabelle 4-51: Zusatzanalyse: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen (CA209-205 Kohorte C gesamt)

Kenngröße	CA209-205 Kohorte C (N=100)
N	100
Patienten mit Ereignis [n (%)]	8 (8,0)
Zensierte Patienten [n (%)]	92 (92,0)
Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[(a)]	NA
CA209-205: Datenschnitt April 2016 (a) Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis. Zwei-seitige Konfidenzintervalle wurden nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet (log-log Transformation).	
NA = nicht berechenbar	

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Kaplan-Meier Überlebensraten

Erhebungszeitpunkte % [95%-KI]	**CA209-205 Kohorte B (N=80)**	**CA209-205 Kohorte C[(a)] (N=57)**	**CA209-039[(a)] (N=15)**	**Nivolumab gepoolt (N=152)**
6-Monate	97,5 [90,2; 99,4]	91,2 [80,0; 96,2]	k.E.	95,3 [90,5; 97,7]
9-Monate	96,2 [88,5; 98,7]	89,3 [77,7; 95,0]	k.E.	94,0 [88,7; 96,8]
12-Monate	94,9 [86,9; 98,0]	89,3 [77,7; 95,0]	93,3 [61,3; 99,0]	92,1 [86,0; 95,6]
CA209-205: Datenschnitt April 2016 CA209-039: Datenschnitt August 2015 (a) Patienten, die wie in Kohorte B behandelt wurden				
KI = Konfidenzintervall k.E. = kein Ereignis				

Tabelle 4-53: Zusatzanalyse: Ergebnisse der Kaplan-Meier Überlebensraten (CA209-205 Kohorte C gesamt)

Erhebungszeitpunkte % [95%-KI]	**CA209-205 Kohorte C (N=100)**
6-Monate	93,9 [86,9; 97,2]
CA209-205: Datenschnitt April 2016	
KI = Konfidenzintervall	

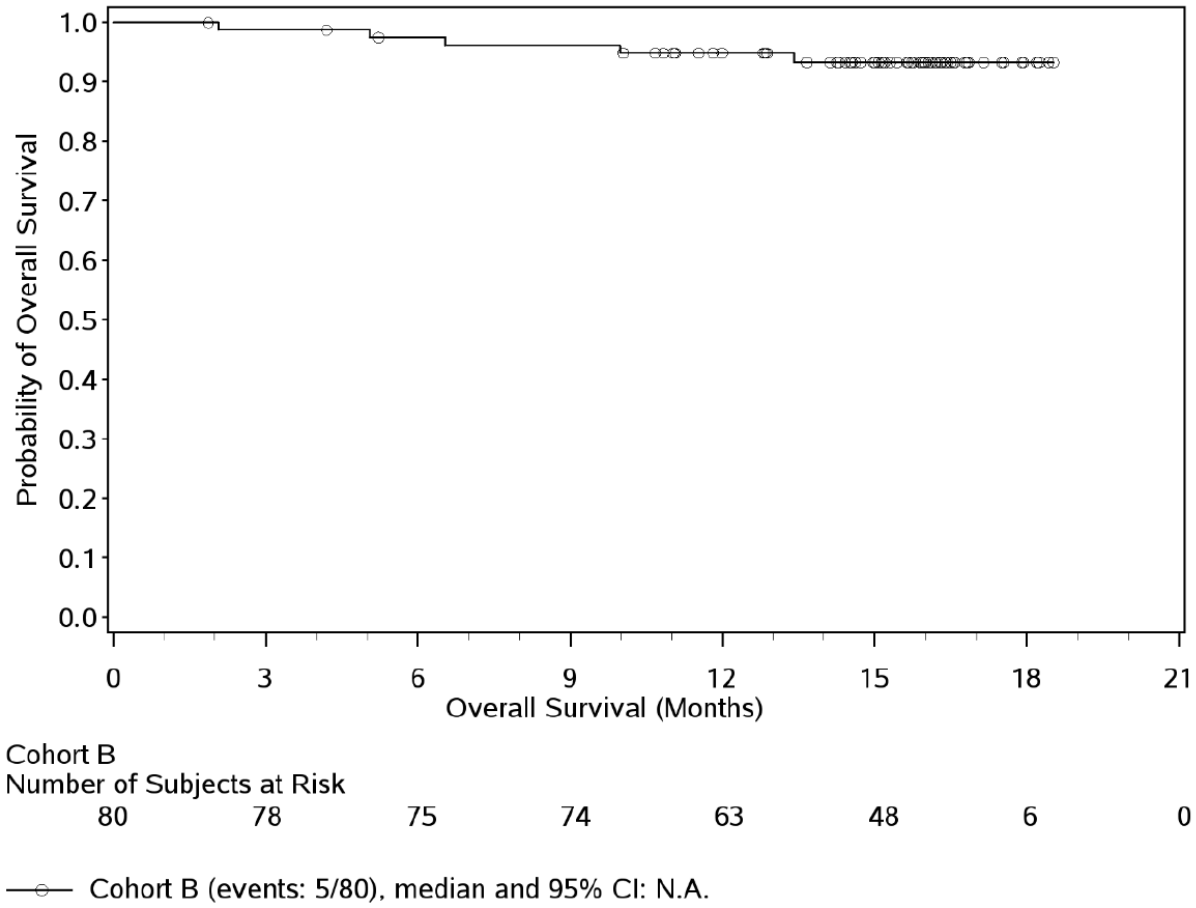

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-205 (Kohorte B; N = 80; Datenschnitt April 2016)

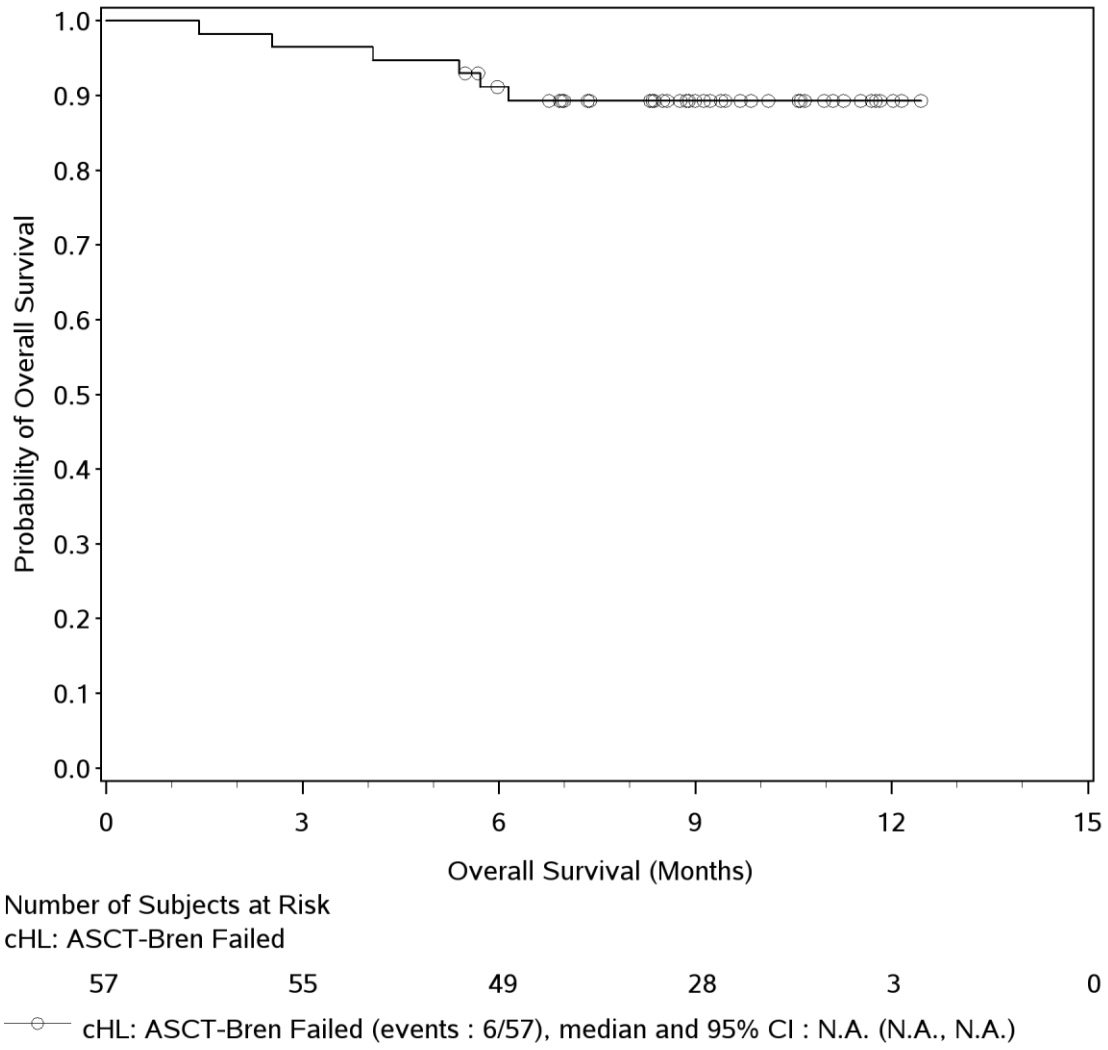

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-205 (Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; N = 57; Datenschnitt April 2016)

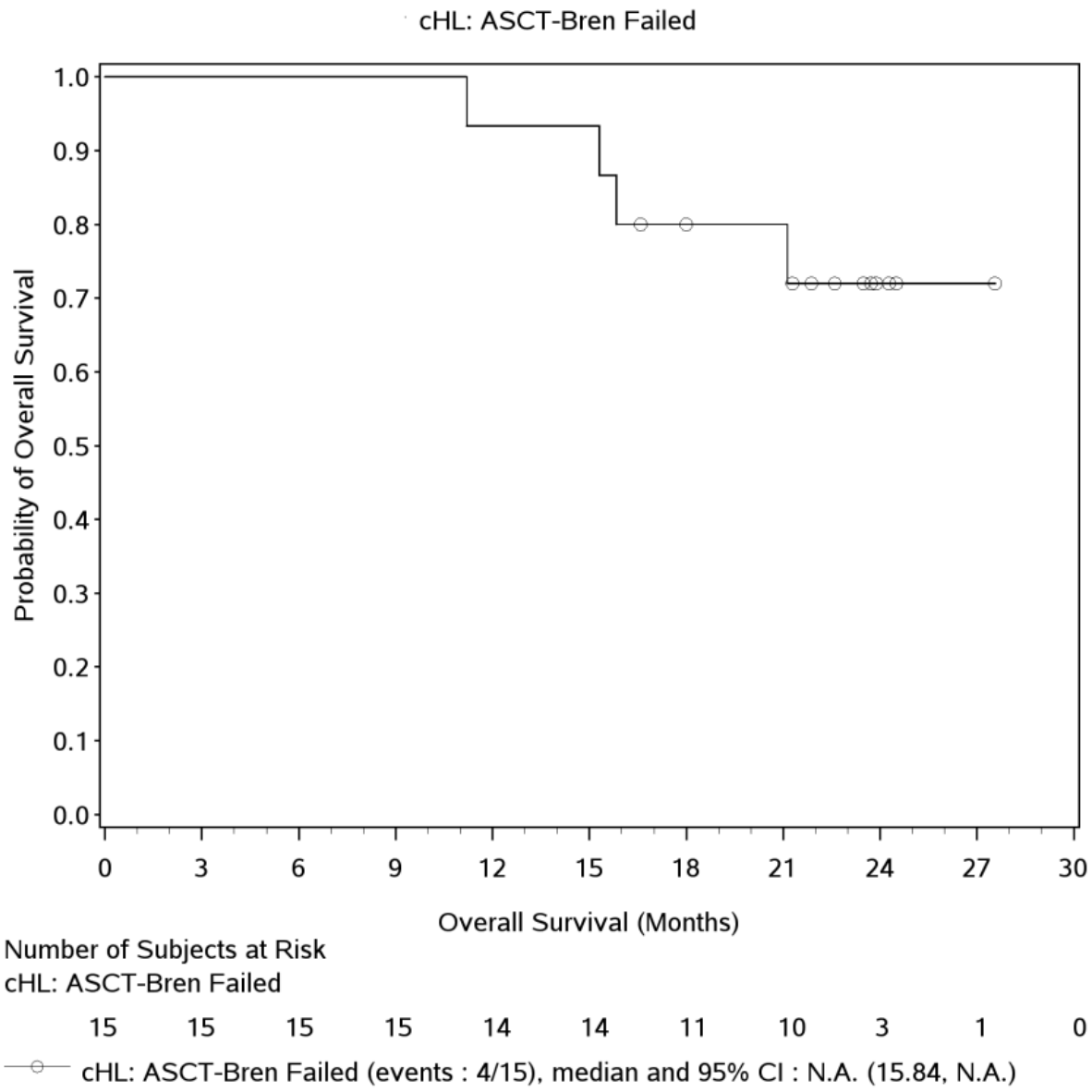

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-039 (wie in Kohorte B behandelt; N = 15; Datenschnitt August 2015)

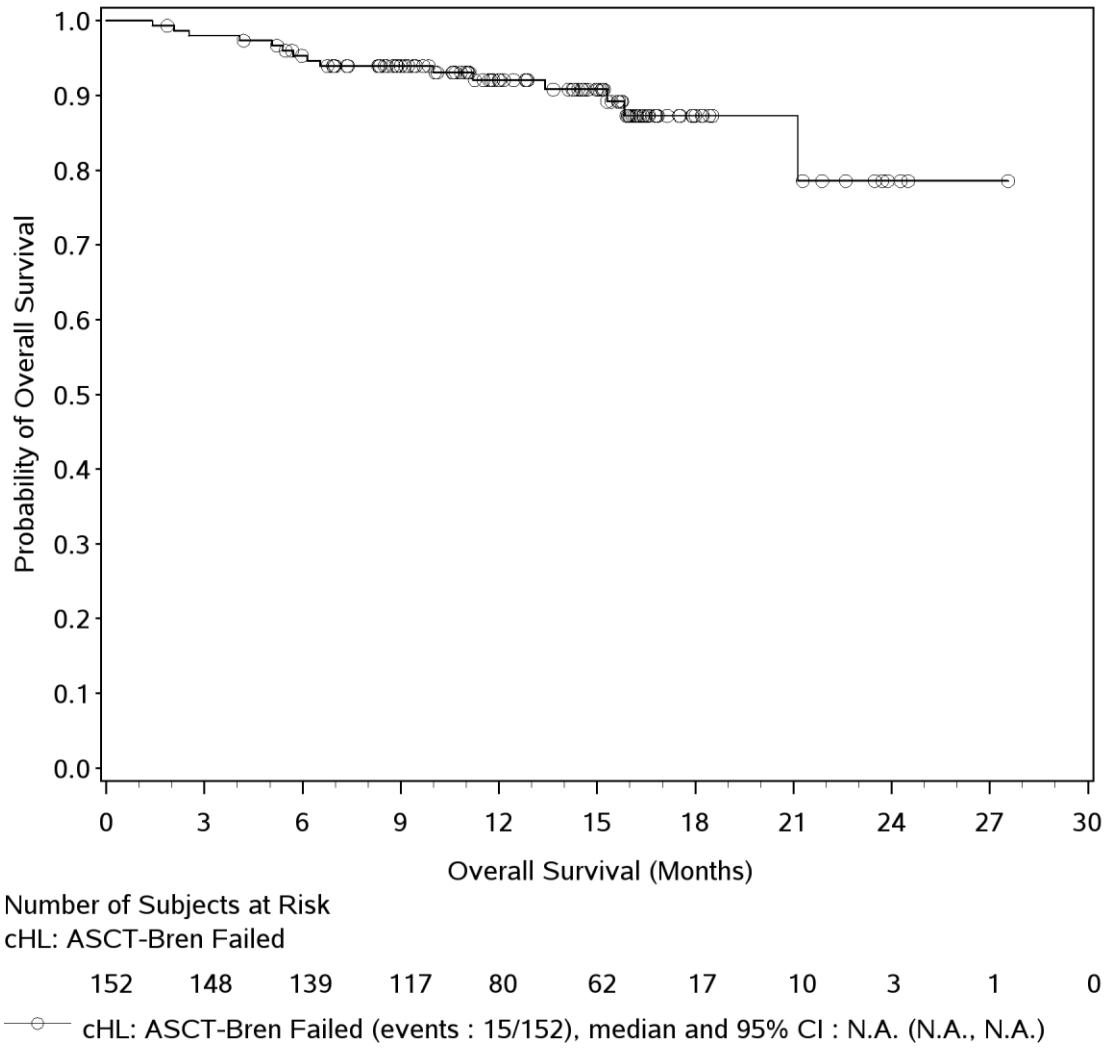

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus Nivolumab gepoolt: gepoolt CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) und CA209-039 (wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt August 2015) (N = 152)

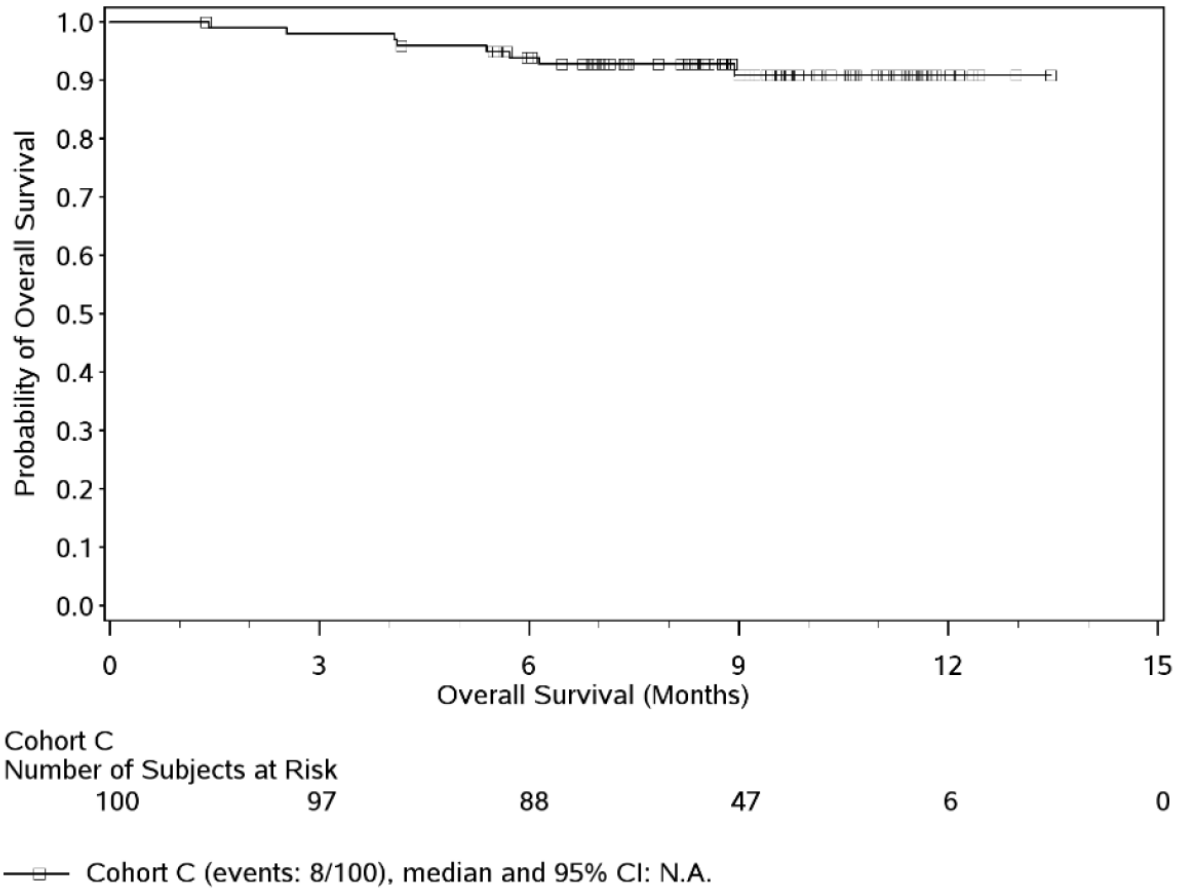

Abbildung 4-9: Zusatzanalyse: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-205 (Kohorte C gesamt; Datenschnitt April 2016) (N = 100)

Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie und historischer Vergleich

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt eine geschätzte Überlebensrate für die nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage kommenden Patienten nach 6 Monaten von noch etwa 85% und nach 12 Monaten von noch etwa 65% (31).

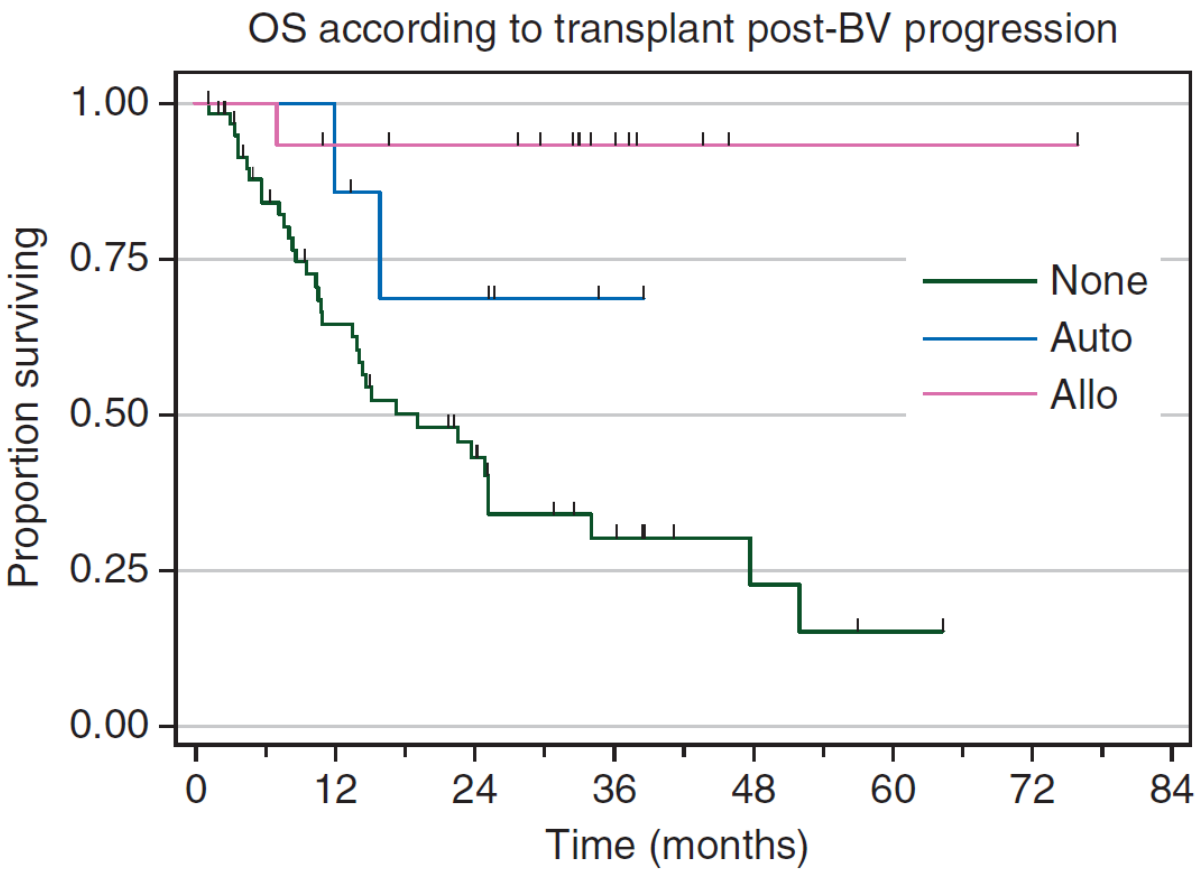

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) (entnommen aus Cheah 2016; N = 100)
BV = Brentuximab Vedotin; Auto = ASCT; Allo = allogene Stammzelltransplantation

Die folgende Tabelle 4-54 zeigt die Anzahl Patienten mit Ereignis sowie das mediane Überleben von Nivolumab versus der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es zeigt sich, dass unter Nivolumab (Studie CA209-205 Kohorte B + Kohorte C wie in Kohorte B behandelt + Studie CA209-039 wie in Kohorte B behandelt) deutlich weniger Patienten ein Ereignis hatten, das mediane Überleben ist nach einer Beobachtungszeit von im Median 14,29 Monaten (siehe Tabelle 4-43) noch nicht erreicht.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) – weitere Untersuchungen: nicht für Stammzelltransplantation geeignet – Nivolumab gesamt versus ZVT

Kenngröße	**Nivolumab gepoolt, Gesamtpopulation (Patienten von Studie CA209-205 und Studie CA209-039, die in bzw. wie in Kohorte B behandelt wurden)**	**Cheah 2016[(b)]**
N	152	100
Patienten mit Ereignis [n (%)]	15 (9,9)	63 (63,0)
Zensierte Patienten [n (%)]	137 (90,1)	37 (37,0)
Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[(a)]	NA [NA; NA]	25,2 [14,8; 47,7]
(a) Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis. Zwei-seitige Konfidenzintervalle wurden nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet (log-log Transformation). (b) Die Publikation weist 100 bzw. 97 Patienten insgesamt aus.		
NA = nicht berechenbar		

Die folgende Abbildung stellt die gepoolten Daten einer Therapie mit Nivolumab nach ASCT und Brentuximab Vedotin dem Gesamtüberleben einer Therapie nach Maßgabe des Arztes (Arbeit von Cheah 2016 (31)) gegenüber.

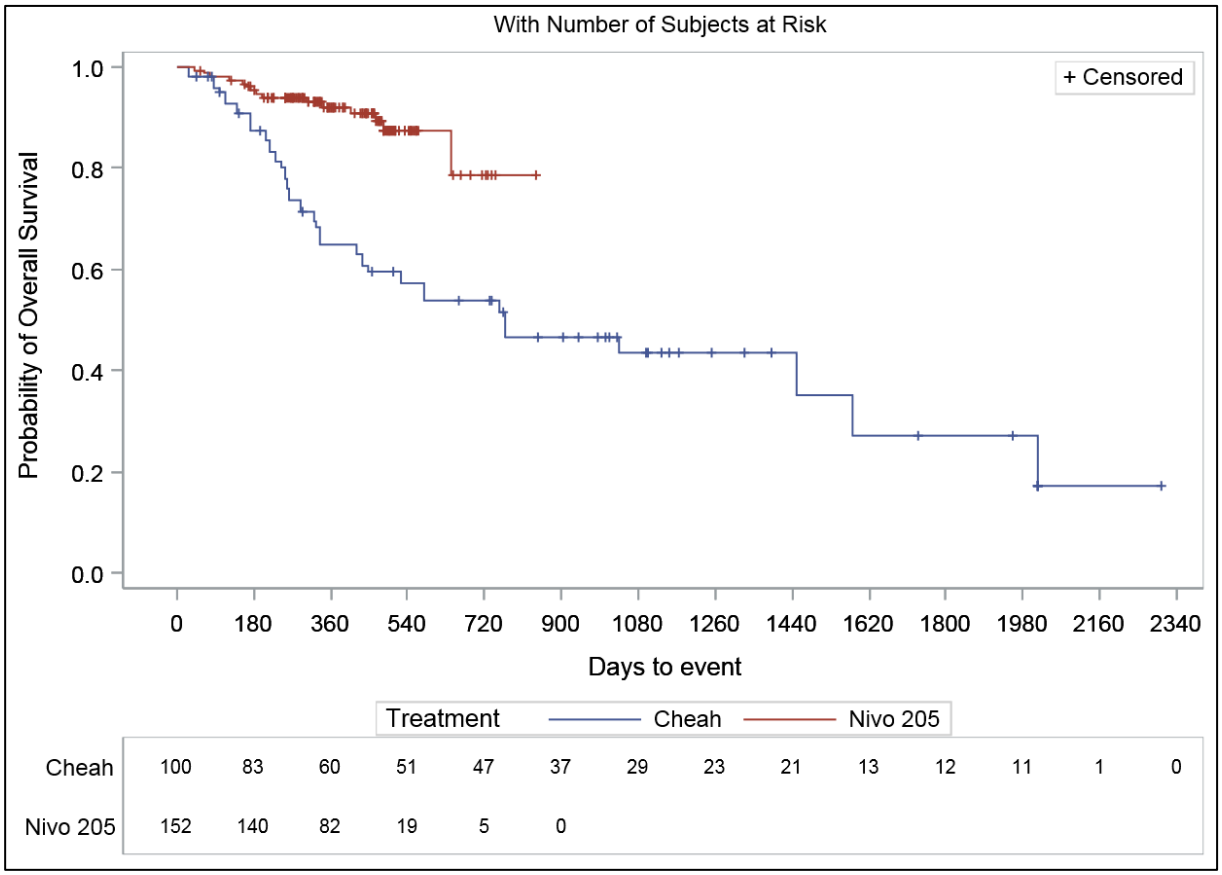

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens (OS): Nivolumab gepoolt CA209-205 Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt + CA209-039 wie in Kohorte B behandelt versus Cheah 2016 („SOC“, Daten ausgelesen)

Es zeigt sich ein hochsignifikanter Unterschied mit p<0,001 (34). Mittels Cox proportionaler Hazards Regression ergibt sich ein Hazard Ratio von 0,25 mit einem 95%-Konfidenzintervall von [0,14; 0,46]. Damit wird das Sterberisiko durch Nivolumab um 75% gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes gesenkt (34).

Sensitivitätsanalyse

Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden im Folgenden für Nivolumab nur die Daten aus Kohorte B der Studie CA209-205 (Datenschnitt April 2016) und CA209-039 (Datenschnitt August 2015) gepoolt dem Gesamtüberleben einer Therapie nach Maßgabe des Arztes (Arbeit Cheah 2016 (31)) gegenüber gestellt:

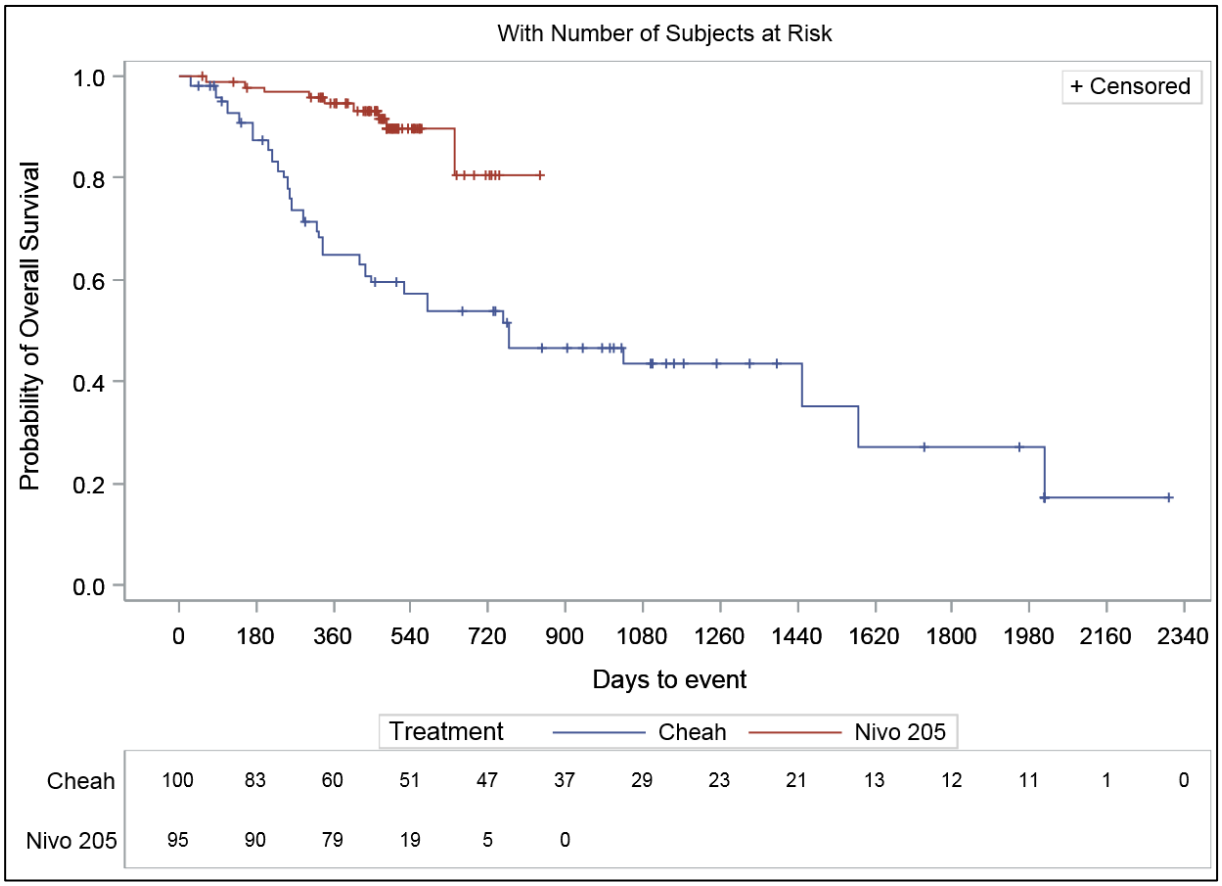

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens (OS): Nivolumab gepoolt CA209-205 Kohorte B + CA209-039 versus Cheah 2016 („SOC“, Daten ausgelesen)

Auch in dieser Sensitivitätsanalyse zeigt sich ein hochsignifikanter Unterschied mit p<0,001. Die Cox proportionale Hazards Regression ergibt ein Hazard Ratio von 0,20 mit einem 95%-Konfidenzintervall von [0,10; 0,42]. Damit wird das Sterberisiko durch Nivolumab um 80% gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes gesenkt (34).

Es zeigen sich somit konsistente Ergebnisse zu der Hauptanalyse mit der gepoolten Gesamtpopulation bestehend aus der Studie CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt) sowie Studie CA209-039 (wie in Kohorte B behandelt). Die Kohorten können damit für den historischen Vergleich gepoolt werden, trotz der genannten Unterschiede in den Beobachtungs- und Behandlungszeiten zwischen den Kohorten B und C aufgrund der Tatsache, dass die Studie noch läuft und der erste Patient der Kohorte C erst ca. 6 Monate nach Einschluss des ersten Patienten in die Kohorte B erfolgte (Erste Visite des ersten Patienten Kohorte B: 26.08.2014, Kohorte C: 13.02.2015).

Zusatzanalysen

Zusatzanalyse 1: progressionsfreies Überleben (PFS)

Die Ergebnisse zum PFS bestätigen die beim Gesamtüberleben gezeigten positiven Ergebnisse für Nivolumab. Tabelle 4-55 stellt die Ergebnisse des Datenschnitts April 2016 dar.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität (progressionsfreies Überleben) – weitere Untersuchungen

Kenngröße	CA209-205 Kohorte B (N=80)	CA209-205 Kohorte C[(a)] (N=57)	CA209-039[(a)] (N=15)	Nivolumab gepoolt (N=152)
N	80	57	15	152
Patienten mit Ereignis [n (%)]	32 (40,0)	19 (33,3)	6 (40,0)	57 (37,5)
Zensierte Patienten [n (%)]	48 (60,0)	38 (66,7)	9 (60,0)	95 (62,5)
Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[(b)]	14,78 [11,33; NA]	8,87 [8,31; NA]	12,65 [5,91; NA]	12,65 [10,94; NA]
CA209-205: Datenschnitt April 2016 CA209-039: Datenschnitt August 2015 (a) Patienten, die wie in Kohorte B behandelt wurden (b) Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis. Zwei-seitige Konfidenzintervalle wurden nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet (log-log Transformation).				
NA = nicht berechenbar				

Tabelle 4-56: Zusatzanalyse: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität (progressionsfreies Überleben) – weitere Untersuchungen (CA209-205 Kohorte C gesamt)

Kenngröße	CA209-205 Kohorte C (N=100)
N	100
Patienten mit Ereignis [n (%)]	28 (28,0)
Zensierte Patienten [n (%)]	72 (72,0)
Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[(a)]	11,17 [8,51; NA]
CA209-205: Datenschnitt April 2016 (a) Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis. Zwei-seitige Konfidenzintervalle wurden nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet (log-log Transformation).	
NA = nicht berechenbar	

Tabelle 4-57: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Raten für progressionsfreies Überleben (PFS)

Erhebungszeitpunkte % [95%-KI]	CA209-205 Kohorte B (N=80)	CA209-205 Kohorte C[(a)] (N=57)	CA209-039[(a)] (N=15)	Nivolumab gepoolt (N=152)
6-Monate	76,9 [64,9; 85,3]	71,2 [56,7; 81,6]	78,0 [45,5; 92,5]	76,2 [68,1; 82,5]
12-Monate	NA	NA	NA	53,1 [42,3; 62,8]
CA209-205: Datenschnitt April 2016 CA209-039: Datenschnitt August 2015 (a) Patienten, die wie in Kohorte B behandelt wurden				
KI = Konfidenzintervall NA = nicht berechenbar				

Es zeigt sich, dass die geschätzte progressionsfreie Überlebensrate nach 6 Monaten in der Kohorte B der Studie CA209-205 noch etwa 77%, in der Kohorte C (wie in Kohorte B behandelt) ca. 71% und in der Studie CA209-039 (wie in Kohorte B behandelt) rund 78% beträgt. Gepoolt beträgt die progressionsfreie Überlebensrate nach 6 Monaten bei 76,2%.

Tabelle 4-58: Zusatzanalyse: Ergebnisse der Kaplan-Meier-Raten für progressionsfreies Überleben (PFS) (CA209-205 Kohorte C gesamt)

Erhebungszeitpunkte % [95%-KI]	**CA209-205 Kohorte C (N=100)**
6-Monate	76,6 [66,3; 84,2]
CA209-205: Datenschnitt April 2016	
KI = Konfidenzintervall	

Die Daten der Kohorte C gesamt sind konsistent mit den gepoolten Ergebnissen (wie in Kohorte B behandelte Patienten).

Abbildung 4-13 bis Abbildung 4-17 zeigen die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus den Studien CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C), CA209-039 (wie in Kohorte B behandelt) sowie für Nivolumab gepoolt (gepoolt CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt) und CA209-039 (wie in Kohorte B behandelt)).

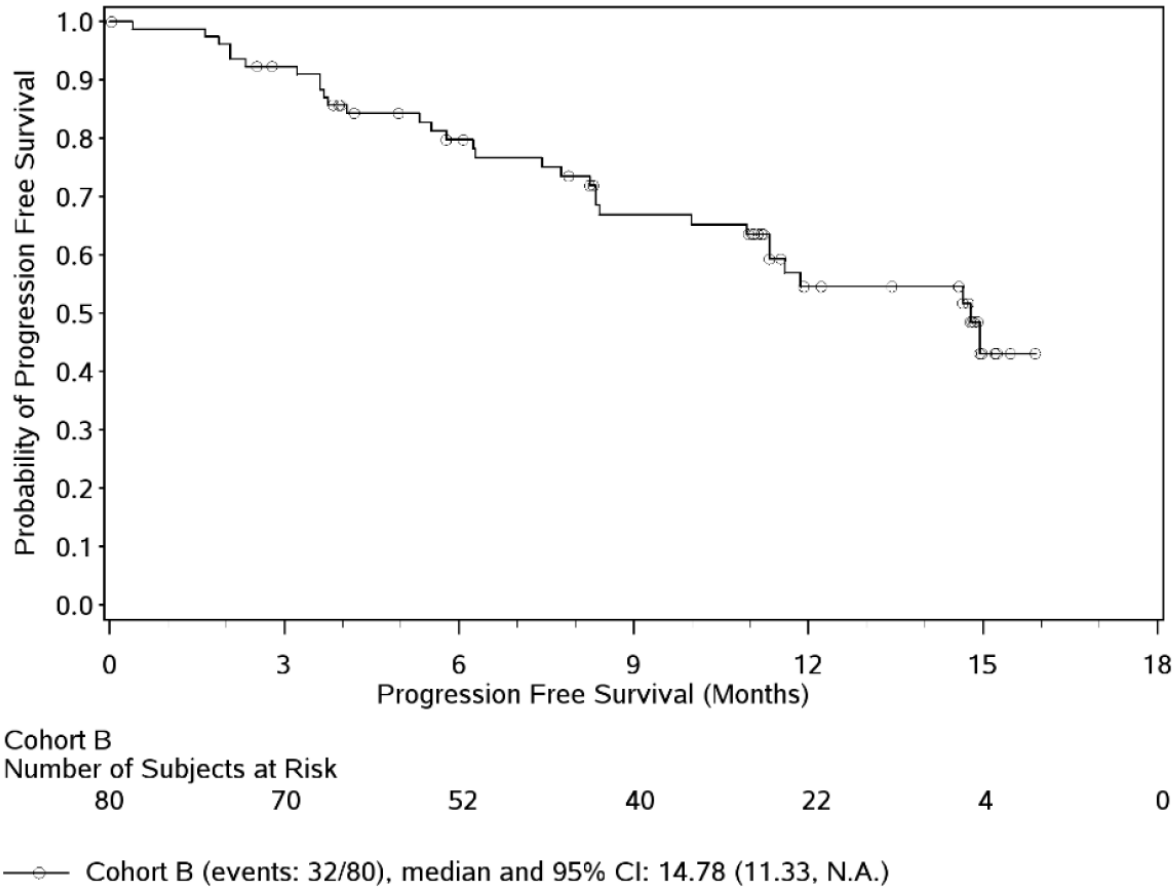

Abbildung 4-13: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Mortalität: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-205 (Kohorte B; N = 80; Datenschnitt April 2016)

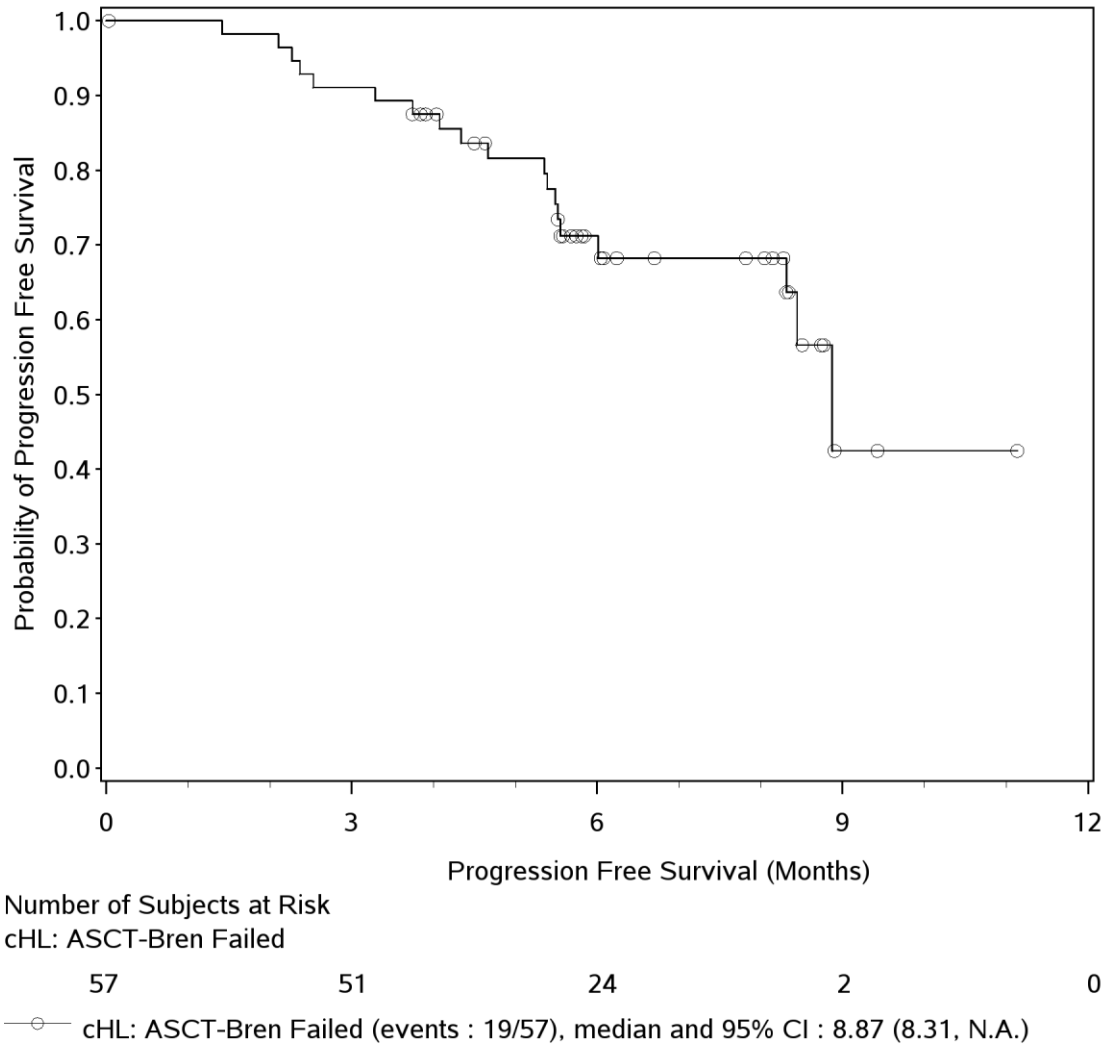

Abbildung 4-14: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Mortalität: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-205 (Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; N = 57; Datenschnitt April 2016)

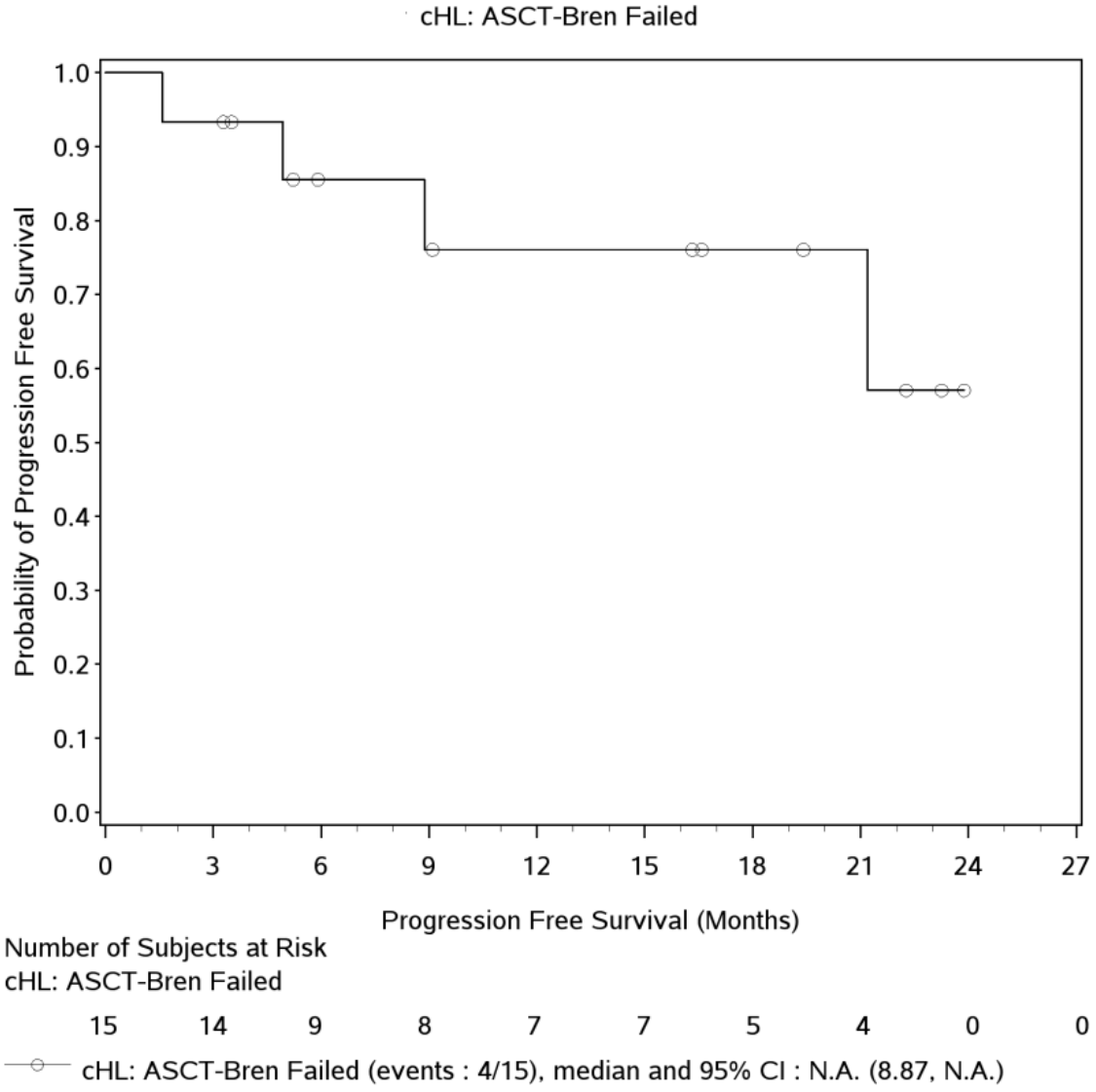

Abbildung 4-15: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Mortalität: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-039 (wie in Kohorte B behandelt; N = 15; Datenschnitt August 2015)

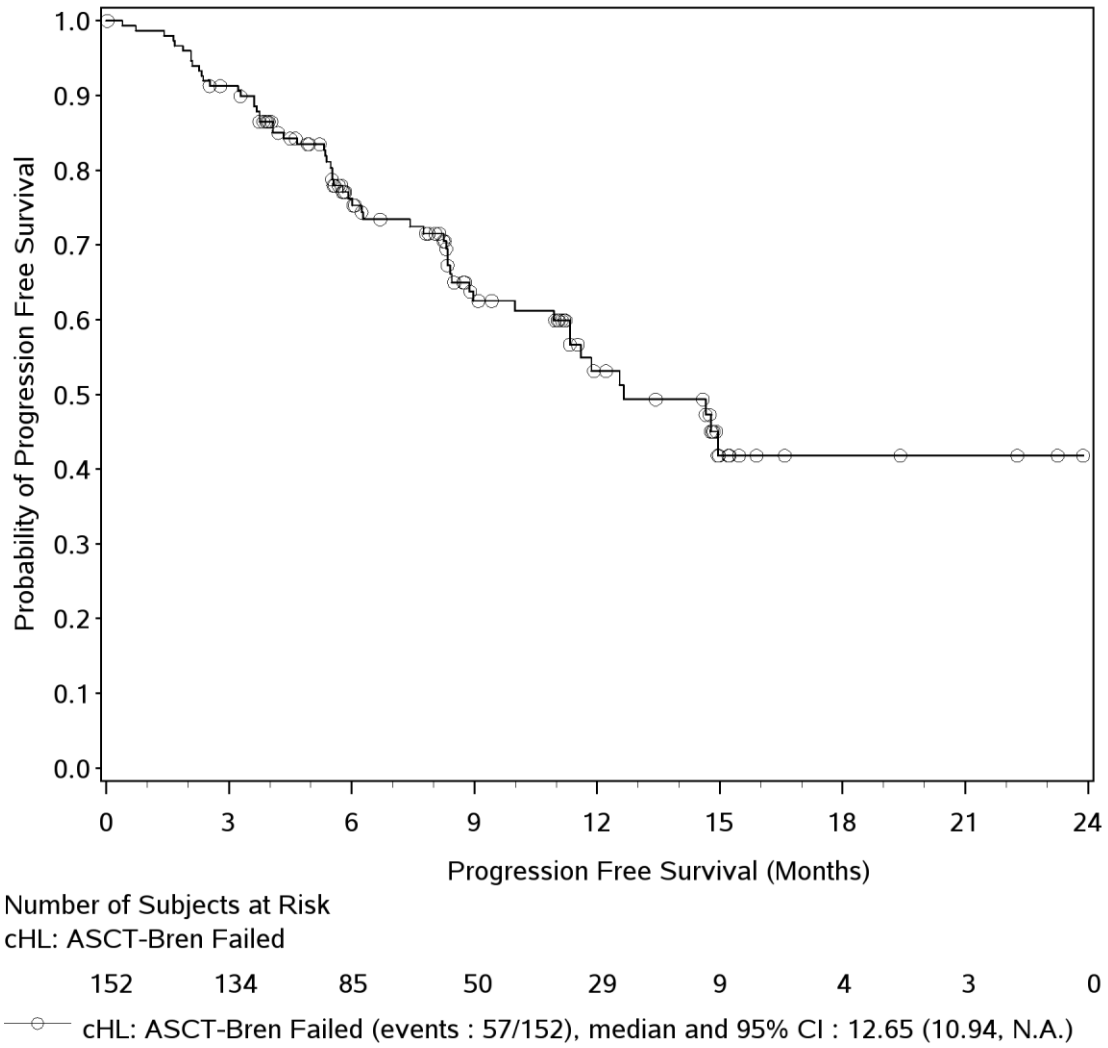

Abbildung 4-16: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Mortalität: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus Nivolumab gepoolt: gepoolt CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) und CA209-039 (wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt August 2015) (N = 152)

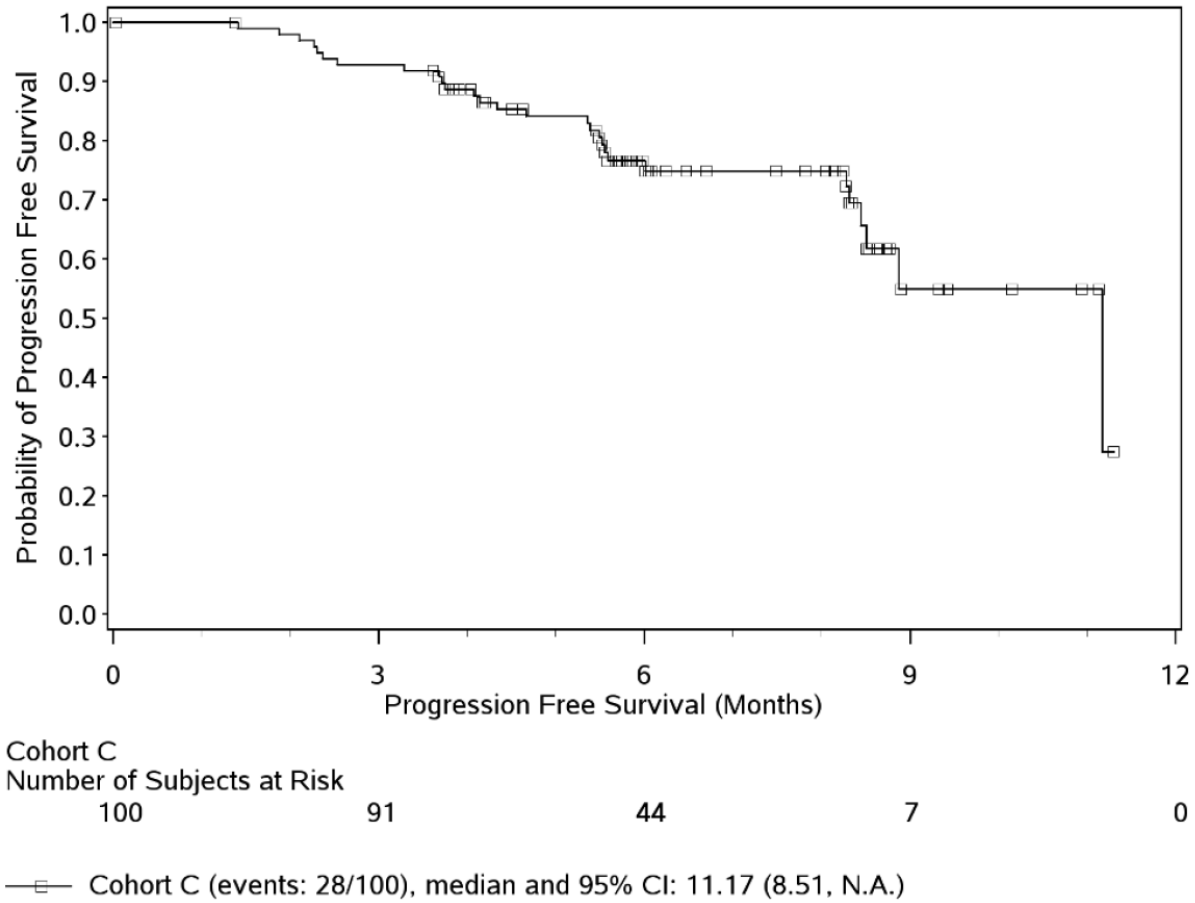

Abbildung 4-17: Zusatzanalyse: Zusatzanalyse 1 zum Endpunkt Mortalität: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) aus CA209-205 (Kohorte C gesamt; N = 100; Datenschnitt April 2016)

Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie und historischer Vergleich

Da es sich um einen als Sensitivitätsanalyse supportiv dargestellten Endpunkt handelt, erfolgt kein historischer Vergleich. Zudem ist unklar, ob der Endpunkt methodisch vergleichbar wäre, da dieser nur bei den Nivolumab Studien CA209-205 und CA209-039 durch ein zentrales unabhängiges Review Kommittee erhoben wurde.

Zusatzanalyse 2: objektive Ansprechrate (ORR), inkl. Dauer des Ansprechens (DOR)

Auch die Ergebnisse zur objektiven Ansprechrate bestätigen die guten Ergebnisse beim OS. Für das objektive Ansprechen ergaben sich bei der Kohorte B der Studie CA209-205 67,5% Patienten mit Ansprechen, für Kohorte C 71,9% Patienten mit Ansprechen und in der Studie CA209-039 waren es 60,0% Patienten mit Ansprechen:

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität (objektive Ansprechrate) – weitere Untersuchungen

Kenngröße	CA209-205 Kohorte B (N=80)	CA209-205 Kohorte C[a] (N=57)	CA209-039[a] (N=15)	Nivolumab gepoolt (N=152)
Bestes Ansprechen insgesamt:[b]				
Komplettes Ansprechen (CR) [n (%)]	6 (7,5)	7 (12,3)	0	13 (8,6)
[95%-KI]	[2,8; 15,6]	[5,1; 23,7]	[0,0; 21,8]	[4,6; 14,2]
Partielles Ansprechen (PR) [n (%)]	48 (60,0)	34 (59,6)	9 (60,0)	91 (59,9)
[95%-KI]	[48,4; 70,8]	[45,8; 72,4]	[32,3; 83,7]	[51,6; 67,7]
Stabile Erkrankung (SD) [n (%)]	17 (21,3)	9 (15,8)	5 (33,3)	31 (20,4)
Progression (PD) [n (%)]	7 (8,8)	3 (5,3)	1 (6,7)	11 (7,2)
Nicht bestimmbar [n (%)]	2 (2,5)	4 (7,0)	0	6 (3,9)
Kein CT Scan zu Baseline verfügbar [n (%)]	-	0	-	0
Nicht geeignet für die radiologische Bewertung: andere Gründe [n (%)]	-	0	-	0
Kein Anzeichen für eine Erkrankung [n (%)]	-	0	-	0
Keine Tumorbewertung nach Baseline verfügbar vor oder am Tag der Folgetherapie (wenn zutreffend) [n (%)]	-	3 (5,3)	-	5 (3,3)
Alle Tumorbewertungen nach Baseline vor oder am Tag der Folgetherapie (wenn zutreffend) sind unbekannt [n (%)]	-	1 (1,8)	-	1 (0,7)
Objektive Ansprechrate (ORR) [n/N (%)][c]	**54/80 (67,5%)**	**41/57 (71,9%)**	**9/15 (60,0%)**	**104/152 (68,4%)**
[95%-KI]	[56,1; 77,6]	[58,5; 83,0]	[32,3; 83,7]	[60,4; 75,7]

CA209-205: Datenschnitt April 2016
CA209-039: Datenschnitt August 2015
(a) Patienten, die wie in Kohorte B behandelt wurden
(b) Nach Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma (2007).
(c) Objektive Ansprechrate (ORR) ermittelt aus komplettem (CR) und partiellem Ansprechen (PR), Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson

Tabelle 4-60: Zusatzanalyse: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität (objektive Ansprechrate) – weitere Untersuchungen (CA209-205 Kohorte C gesamt)

Kenngröße	CA209-205 Kohorte C (N=100)
Bestes Ansprechen insgesamt:[a]	
Komplettes Ansprechen (CR) [n (%)]	17 (17,0)
[95%-KI]	[10,2; 25,8]
Partielles Ansprechen (PR) [n (%)]	56 (56,0)
[95%-KI]	[45,7; 65,9]
Stabile Erkrankung (SD) [n (%)]	17 (17,0)
Progression (PD) [n (%)]	6 (6,0)
Nicht bestimmbar [n (%)]	4 (4,0)
Kein CT Scan zu Baseline verfügbar [n (%)]	0

Kenngröße	CA209-205 Kohorte C (N=100)
Nicht geeignet für die radiologische Bewertung: andere Gründe [n (%)]	0
Kein Anzeichen für eine Erkrankung [n (%)]	0
Keine Tumorbewertung nach Baseline verfügbar vor oder am Tag der Folgetherapie (wenn zutreffend) [n (%)]	3 (3,0)
Alle Tumorbewertungen nach Baseline vor oder am Tag der Folgetherapie (wenn zutreffend) sind unbekannt [n (%)]	1 (1,0)
Objektive Ansprechrate (ORR) [n/N (%)][(b)]	**73/100 (73,0%)**
[95%-KI]	[63,2; 81,4]
CA209-205: Datenschnitt April 2016 (a) Nach Revised International Working Group Criteria for Malignant Lymphoma (2007). (b) Objektive Ansprechrate (ORR) ermittelt aus komplettem (CR) und partiellem Ansprechen (PR), Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson	

Die Daten der Kohorte C gesamt sind konsistent mit den gepoolten Ergebnissen (wie in Kohorte B behandelte Patienten).

Im Folgenden zeigen die Ergebnisse zur Dauer (DOR) und Zeit bis zum Ansprechen (TTR) den zeitlichen Verlauf des Ansprechens unter Nivolumab:

Tabelle 4-61: Ergebnisse zur Dauer und Zeit bis zum Ansprechen – weitere Untersuchungen

Kenngröße	CA209-205 Kohorte B (N=54)	CA209-205 Kohorte C[(a)] (N=41)	CA209-039[(a)] (N=9)	Nivolumab gepoolt (N=104)
Dauer des Ansprechens (Monate)				
Min; Max[(b)]	0,0+; 14,2+	0,0+; 9,3+	1,8; 23,1+	0,0+; 23,1+
Median [95%-KI][(c)]	13,14 [8,74; NA]	NA [5,36; NA]	11,96 [1,84; NA]	12,58 [8,74; NA]
N Ereignisse/N Anprechen (%)	18/54 (33,3)	10/41 (24,4)	4/9 (44,4)	32/104 (30,8)
Dauer der vollständigen Remission (Monate)[(e)]				
Min; Max[(b)]	0,7+; 10,4+	0,0+; 9,3+	-	0,0+; 10,4+
Median [95%-KI][(c)]	NA [4,63; NA]	NA [4,17; NA]	-	NA [4,17; NA]
N Ereignisse/N Anprechen (%)	1/6 (16,7)	1/7 (14,3)	-	2/13 (15,4)
Dauer der partiellen Remission (Monate)[(f)]				
Min; Max[(b)]	0,0+; 13,4+	0,0+; 6,9+	1,8; 23,1+	0,0+; 23,1+
Median [95%-KI][(c)]	13,14 [7,79; NA]	NA [4,76; NA]	11,96 [1,84; NA]	12,58 [7,79; NA]
N Ereignisse/N Anprechen (%)	17/48 (35,4)	9/34 (26,5)	4/9 (44,4)	30/91 (33,0)
Zeit bis zum Ansprechen (Monate)				
Anzahl der Responder	54	41	9	104
Mittelwert	2,80	2,43	1,40	2,53
Median	2,10	2,07	0,82	2,05
Min; Max	1,6; 11,1	0,8; 5,8	0,7; 4,1	0,7; 11,1

Kenngröße	CA209-205 Kohorte B (N=54)	CA209-205 Kohorte C[a] (N=41)	CA209-039[a] (N=9)	Nivolumab gepoolt (N=104)
Q1; Q3	1,87; 2,56	1,87; 2,37	0,72; 1,58	1,86; 2,51
Standardabweichung	1,847	0,988	1,097	1,543
Zeit bis zur vollständigen Remission (Monate)[e]				
Anzahl Patienten mit komplettem Ansprechen (CR)	6	7	0	13
Mittelwert	4,47	3,68	-	4,04
Median	4,11	3,75	-	3,78
Min; Max	3,3; 6,9	1,9; 6,0	-	1,9; 6,9
Q1; Q3	3,75; 4,67	2,37; 4,17	-	3,71; 4,44
Standardabweichung	1,311	1,329	-	1,329
Zeit bis zur partiellen Remission (Monate)[f]				
Anzahl Patienten mit partiellem Ansprechen (PR)	48	34	9	91
Mittelwert	2,82	2,40	1,40	2,52
Median	2,10	2,05	0,82	2,04
Min; Max	1,6; 11,1	0,8; 5,8	0,7; 4,1	0,7; 11,1
Q1; Q3	1,87; 2,55	1,87; 2,30	0,72; 1,58	1,84; 2,50
Standardabweichung	1,928	1,021	1,097	1,616
Anzahl Patienten mit Ansprechdauer von mindestens (%)				
3 Monate	44 (81,5)	30 (73,2)	7 (77,8)	81 (77,9)
6 Monate	36 (66,7)	13 (31,7)	6 (66,7)	55 (52,9)
12 Monate	12 (22,2)	0	3 (33,3)	15 (14,4)
18 Monate	0	0	2 (22,2)	2 (1,9)
24 Monate	0	0	0	0
Anzahl Patienten mit partiellem (PR) oder komplettem Ansprechen (CR) (%)[d]				
innerhalb der ersten 9 Wochen[g]	32 (40,0)	29 (50,9)	8 (53,3)	69 (45,4)
innerhalb der ersten 4 Monate	47 (58,8)	39 (68,4)	8 (53,3)	94 (61,8)
innerhalb der ersten 6 Monate	51 (63,8)	41 (71,9)	9 (60,0)	101 (66,4)
innerhalb der ersten 8 Monate	52 (65,0)	41 (71,9)	9 (60,0)	102 (67,1)
innerhalb der ersten 12 Monate	54 (67,5)	41 (71,9)	9 (60,0)	104 (68,4)
innerhalb der ersten 18 Monate	54 (67,5)	41 (71,9)	9 (60,0)	104 (68,4)
Patienten mit anhaltendem Ansprechen[h]	17/54 (31,5)	25/41 (50,9)	3/9 (33,3)	45/104 (43,3)
Patienten mit anhaltendem Ansprechen mit Dauer >= 4 Monate [h]	17/54 (31,5)	14/41 (34,1)	3/9 (33,3)	34/104 (32,7)
Patienten mit anhaltendem Ansprechen mit Dauer >= 6 Monate [h]	17/54 (31,5)	11/41 (26,8)	3/9 (33,3)	31/104 (29,8)

CA209-205: Datenschnitt April 2016
CA209-039: Datenschnitt August 2015
(a) Patienten, die wie in Kohorte B behandelt wurden
(b) Das Symbol + bezeichnet einen zensierten Wert
(c) Mediane wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode berechnet
(d) Der Nenner basiert auf allen behandelten Patienten
(e) Patienten mit bestem Ansprechen insgesamt von komplettem Ansprechen (CR)
(f) Patienten mit bestem Ansprechen insgesamt von partiellem Ansprechen (PR)
(g) Ein-Wochen-Fenster laut Tumorbewertungs-Plan
(h) Patienten mit anhaltendem Ansprechen umfassen Responder, die zum Zeitpunkt der Analyse weder progredient waren noch eine Folgetherapie begonnen hatten, und schließen Responder, die vor 14 Wochen des klinischen Cutoff-Datums zensiert wurden, aus.

NA = nicht berechenbar

Tabelle 4-62: Zusatzanalyse: Ergebnisse zur Dauer und Zeit bis zum Ansprechen – weitere Untersuchungen (CA209-205 Kohorte C gesamt)

Kenngröße	CA209-205 Kohorte C (N=73)
Dauer des Ansprechens (Monate)	
Min; Max[a]	0,0+; 9,3+
Median [95%-KI][b]	7,00 [6,74; NA]
N Ereignisse/N Anprechen (%)	14/73 (19,2)
Dauer der vollständigen Remission (Monate)[d]	
Min; Max[a]	0,0+; 9,3+
Median [95%-KI][b]	NA [4,17; NA]
N Ereignisse/N Anprechen (%)	1/17 (5,9)
Dauer der partiellen Remission (Monate)[e]	
Min; Max[a]	0,0+; 9,0+
Median [95%-KI][b]	7,00 [5,36; NA]
N Ereignisse/N Anprechen (%)	13/56 (23,2)
Zeit bis zum Ansprechen (Monate)	
Anzahl der Responder	73
Mittelwert	-
Median	2,10
Min; Max	0,8; 6,5
Q1; Q3	1,87; 2,79
Standardabweichung	1,159
Zeit bis zur vollständigen Remission (Monate)[d]	
Anzahl Patienten mit komplettem Ansprechen (CR)	17
Mittelwert	-
Median	3,84
Min; Max	1,9; 8,3
Q1; Q3	3,71; 4,34
Standardabweichung	1,609
Zeit bis zur partiellen Remission (Monate)[e]	
Anzahl Patienten mit partiellem Ansprechen (PR)	56
Mittelwert	-
Median	2,10
Min; Max	0,8; 5,8
Q1; Q3	1,87; 2,56
Standardabweichung	1,016
Anzahl Patienten mit Ansprechdauer von mindestens (%)	
3 Monate	54 (74,0)
6 Monate	23 (31,5)
12 Monate	0
18 Monate	0
24 Monate	0
Anzahl Patienten mit partiellem (PR) oder komplettem Ansprechen (CR) (%)[c]	

Kenngröße	CA209-205 Kohorte C (N=73)
innerhalb der ersten 9 Wochen[f]	48 (48,0)
innerhalb der ersten 4 Monate	65 (65,0)
innerhalb der ersten 6 Monate	72 (72,0)
innerhalb der ersten 8 Monate	73 (73,0)
innerhalb der ersten 12 Monate	73 (73,0)
innerhalb der ersten 18 Monate	73 (73,0)
Patienten mit anhaltendem Ansprechen[g]	47/73 (64,4)
Patienten mit anhaltendem Ansprechen mit Dauer >= 4 Monate [g]	24/73 (32,9)
Patienten mit anhaltendem Ansprechen mit Dauer >= 6 Monate [g]	17/73 (23,3)
CA209-205: Datenschnitt April 2016 (a) Das Symbol + bezeichnet einen zensierten Wert (b) Mediane wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode berechnet (c) Der Nenner basiert auf allen behandelten Patienten (d) Patienten mit bestem Ansprechen insgesamt von komplettem Ansprechen (CR) (e) Patienten mit bestem Ansprechen insgesamt von partiellem Ansprechen (PR) (f) Ein-Wochen-Fenster laut Tumorbewertungs-Plan (g) Patienten mit anhaltendem Ansprechen umfassen Responder, die zum Zeitpunkt der Analyse weder progredient waren noch eine Folgetherapie begonnen hatten, und schließen Responder, die vor 14 Wochen des klinischen Cutoff-Datums zensiert wurden, aus.	
NA = nicht berechenbar	

Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie und historischer Vergleich

Da es sich um einen als Sensitivitätsanalyse supportiv dargestellten Endpunkt handelt, erfolgt kein historischer Vergleich. Zudem ist unklar, ob der Endpunkt methodisch vergleichbar wäre, da dieser nur bei den Nivolumab Studien CA209-205 und CA209-039 durch ein zentrales unabhängiges Review Kommittee erhoben wurde.

4.3.2.3.3.2 Endpunkt Morbidität: Rückgangsrate der B-Symptomatik – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung von Endpunkt Morbidität: Rückgangsrate der B-Symptomatik – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CA209-205	Definiert nach klinischer Definition (siehe Abschnitt 4.2.5.2) als Vorliegen von Fieber (Ja/Nein) oder Nachtschweiß (Ja/Nein) oder Gewichtsverlust (Ja/Nein). Rückgangsrate definiert als Anteil der Patienten mit Lymphom-assoziierter B-Symptomatik bei Baseline, welche einen kompletten Rückgang aller B-Symptome zu jeglicher Zeit während der Behandlungsdauer erreicht haben. Die Analyse bezieht alle Patienten (Gesamtpopulation) ein.
CA209-039	Endpunkt nicht berichtet.
Cheah 2016	Endpunkt nicht berichtet.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Rückgangsrate der B-Symptomatik – weitere Untersuchungen

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Nivolumab						
CA209-205	nicht zutreffend	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend
CA209-039	nicht berichtet					
Allogene SCT						
Keine Daten verfügbar						
HDCT und ASCT						
Keine Daten verfügbar						
Therapie nach Maßgabe des Arztes						
Cheah 2016	nicht berichtet					

Aufgrund der Einarmigkeit der Studie kann kein Verzerrungspotenzial für die Studie selbst bestimmt werden. Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für die Erfassung des objektiven Endpunkts Rückgangsrate der B-Symptomatik irrelevant. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der Gesamtpopulation adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige Aspekte, die die Ergebnissicherheit beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. In der Gesamtschau wird – aufgrund des Verzerrungspotenzials durch das einarmige Studiendesign – das Verzerrungspotenzial des Endpunktes für nicht zutreffend eingestuft. Ein historischer Vergleich konnte mangels Vergleichsdaten nicht durchgeführt werden, so dass diesbzgl. kein Verzerrungspotenzial besteht.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Rückgangsrate der B-Symptomatik werden in diesem Dossier nur für die Einzelstudie CA209-205 in Bezug auf die Zielpopulation dargestellt, da in den anderen Studien keine Daten zu diesem Endpunkt berichtet werden. Somit ist auch kein historischer Vergleich durchführbar.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität: Rückgangsrate der B-Symptomatik – weitere Untersuchungen

Kenngröße	CA209-205 Kohorte B (N=80)	CA209-205 Kohorte C[(a)] (N=58)	CA209-039[(a)] (N=15)	Nivolumab gepoolt (N=138)
Anzahl der Patienten mit komplettem Rückgang der B-Symptomatik				
Anzahl der Patienten mit B-Symptomatik bei Baseline (N)	18	14	NA	32
Anzahl der Patienten mit komplettem B-Symptomatik Rückgang [n (%)]	16 (88,9)	12 (85,7)	NA	28 (87,5)
[95%-KI][(b)]	[65,3; 98,6]	[57,2; 98,2]	NA	[71,0; 96,5]
Dauer bis zum Rückgang der B-Symptome (Monate)				
Mittelwert	2,31	1,88	NA	2,12
Median	1,91	1,87	NA	1,89
Min. / Max.	1,8 / 5,6	0,9 / 2,7	NA	0,9 / 5,6
Q1 / Q3	1,87 / 2,12	1,87 / 1,92	NA	1,87 / 2,10
SD	0,979	0,392	NA	0,800

CA209-205: Datenschnitt Juni 2016
(a) Patienten, die wie in Kohorte B behandelt wurden
(b) exaktes Konfidenzintervall
Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); NA: nicht berichtet.
Die Dauer bis zu einem kompletten Rückgang der B-Symptomatik wurde definiert als Differenz zwischen dem Zeitpunkt der ersten Dosis und dem frühesten Zeitpunkt ohne irgendein B-Symptom (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust).

Tabelle 4-66: Zusatzanalyse: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität: Rückgangsrate der B-Symptomatik – weitere Untersuchungen (CA209-205 Kohorte C gesamt)

Kenngröße	CA209-205 Kohorte C (N=100)
Anzahl der Patienten mit komplettem Rückgang der B-Symptomatik	
Anzahl der Patienten mit B-Symptomatik bei Baseline (N)	25
Anzahl der Patienten mit komplettem B-Symptomatik Rückgang [n (%)]	22 (88,0)
[95%-KI][(a)]	[68,8; 97,5]
Dauer bis zum Rückgang der B-Symptome (Monate)	
Mittelwert	1,89
Median	1,87
Min. / Max.	0,9 / 2,7
Q1 / Q3	1,87 / 1,91
SD	0,287

CA209-205: Datenschnitt April 2016
(a) exaktes Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson
Q1: erstes Quartil; Q3: drittes Quartil; SD: Standard Deviation (Standardabweichung).
Die Dauer bis zu einem kompletten Rückgang der B-Symptomatik wurde definiert als Differenz zwischen dem Zeitpunkt der ersten Dosis und dem frühesten Zeitpunkt ohne irgendein B-Symptom (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust).

Es zeigt sich, dass in Kohorte B der Studie CA209-205 von 18 Patienten, die bei Baseline-Erhebung eine B-Symptomatik aufwiesen, bei 16 Patienten (88,9%) im weiteren Studienverlauf keine B-Symptome mehr vorhanden waren. Die mediane Dauer bis zum Rückgang betrug 1,91 Monate (Spannweite von 1,8 bis 5,6). Bei den Patienen in Kohorte C, die wie in Kohorte B behandelt wurden, waren von 14 Patienten, die bei Baseline-Erhebung eine B-Symptomatik aufwiesen, bei 12 Patienten (85,7%) im weiteren Studienverlauf keine B-Symptome mehr vorhanden. Die mediane Dauer bis zum Rückgang betrug 1,87 Monate (Spannweite von 0,9 bis 2,7). In der gepoolten Analyse waren von 32 Patienten, die bei Baseline-Erhebung eine B-Symptomatik aufwiesen, bei 28 Patienten (87,5%) im weiteren Studienverlauf keine B-Symptome mehr vorhanden. Die mediane Dauer bis zum Rückgang betrug 1,89 Monate (Spannweite von 0,9 bis 5,6). Zusammenfassend zeigt sich, dass wenn bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom eine patientenrelevante B-Symptomatik besteht, unter Nivolumab bei den allermeisten Patienten innerhalb von kurzer Zeit eine patientenrelevante Verbesserung erfolgt.

Die Daten der Kohorte C gesamt sind konsistent mit den gepoolten Ergebnissen (in bzw. wie in Kohorte B behandelte Patienten).

Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie

Nicht zutreffend, da der Endpunkt in der Vergleichsstudie nicht berichtet wurde.

Historischer Vergleich

Nicht zutreffend, da keine Daten für zweckmäßige Vergleichstherapie vorliegen.

4.3.2.3.3.3 Endpunkt Morbidität: Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von Endpunkt Morbidität: Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CA209-205	Bewertung von Symptomen anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0. Entsprechend dem statistischen Analyseplan werden folgende Symptomskalen berücksichtigt, die aus geeigneten Fragen des Instruments gebildet wurden: • Fatigue (Frage 10, 12 und 18) • Übelkeit und Erbrechen (Frage 14 und 15) • Schmerz (Frage 9 und 12) • Dyspnoe (Frage 8) • Schlaflosigkeit (Frage 11) • Appetitminderung (Frage 13) • Obstipation (Frage 16) • Diarrhoe (Frage 17) • Finanzielle Schwierigkeiten (Frage 28) Die Änderung der Symptome unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert: • Woche 9 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 8 Wochen während der Therapie bis zur Woche 25, dann in der Woche 33 und danach alle 12 Wochen sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2). Es werden die Ausgangswerte berichtet sowie die mittlere Veränderung vom Ausgangswert („Mean Change from Baseline“) und Standardfehler („Standard Error“) graphisch dargestellt. Zusätzlich werden Responderanalysen dargestellt, die jeweils den Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung oder Verschlechterung angeben. Für den EORTC QLQ-C30 wurde für alle Einzelskalen dabei ein Minimal Important Difference (MID) von 10 verwendet (18). Eine negative Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung. Die Analyse bezieht alle Patienten (Gesamtpopulation) ein. Ein Fragebogen wird dann als “erhalten” eingestuft, wenn – nach Ersetzen fehlender Werte – mindestens eine der 15 für die Auswertung vorgesehenen Skalen (entsprechend statistischem Analyseplan) für die Analyse verwertbar ist.
CA209-039	Endpunkt nicht berichtet.
Cheah 2016	Endpunkt nicht berichtet.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität: Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Nivolumab						
CA209-205	nicht zutreffend	nein	nicht zutreffend	ja	ja	nicht zutreffend
CA209-039	nicht berichtet					
Allogene SCT						
Keine Daten verfügbar						
HDCT und ASCT						
Keine Daten verfügbar						
Therapie nach Maßgabe des Arztes						
Cheah 2016	nicht berichtet					

Aufgrund der Einarmigkeit der Studie kann kein Verzerrungspotenzial für die Studie selbst bestimmt werden. Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für die Erfassung des Endpunkts Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30 irrelevant. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der Gesamtpopulation adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige Aspekte, die die Ergebnissicherheit beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. In der Gesamtschau wird – aufgrund des Verzerrungspotenzials durch das einarmige Studiendesign – das Verzerrungspotenzial des Endpunktes für nicht zutreffend eingestuft. Ein historischer Vergleich konnte mangels Vergleichsdaten nicht durchgeführt werden, so dass diesbzgl. kein Verzerrungspotenzial besteht.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse aus den Studien mit Nivolumab

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Morbidität: Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30 werden in diesem Dossier nur für die Einzelstudie CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt) in Bezug auf die Zielpopulation dargestellt, da in den anderen

Studien keine Daten zu diesem Endpunkt berichtet werden. Somit ist auch kein historischer Vergleich durchführbar. Zunächst wird die Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt tabellarisch wiedergegeben. Als „Baseline“ wird der Erhebungszeitpunkt vor der ersten Dosierung am ersten Tag der Medikation verstanden.

Tabelle 4-69: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30- und/oder EQ-5D-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt) – weitere Untersuchungen

Rücklaufquote	**Anzahl N der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt**[(a)]	**Anteil [%] der auswertbaren Patienten basierend auf der Gesamt-population (N=137)**
Baseline + jeglicher Nachfolgezeitpunkt	106[(b)]	77,4%
Woche 9	105	76,6%
Woche 17	86	62,8%
Woche 25	60	43,8%
Woche 33	47	34,3%
Woche 45	15	10,9%
Follow-Up 1	20	14,6%
Follow-Up 2	5	3,6%

CA209-205: Datenschnitt April 2016

EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module

(a): Patienten mit jeglichem ausgefülltem Fragebogen zu Baseline und dem jeweiligen Nachfolgezeitpunkt

(b): Anzahl Patienten mit ausgefülltem EORTC/EQ-5D: N=104/105

Die nachfolgende Tabelle 4-70 zeigt die Werte zu Studienbeginn für die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen:

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt): Ausgangswerte bei Studienbeginn – weitere Untersuchungen

Kenngröße	**Nivolumab**	
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**
Fatigue	103	38,3 (28,2)
Übelkeit und Erbrechen	103	6,1 (16,5)
Schmerz	104	23,6 (26,7)
Dyspnoe	104	25,3 (29,9)
Schlaflosigkeit	104	32,4 (34,0)
Appetitminderung	103	24,9 (31,2)
Obstipation	102	9,8 (21,3)
Diarrhoe	102	8,2 (21,2)
finanzielle Schwierigkeiten	102	35,3 (37,5)
CA209-205: Datenschnitt April 2016 EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung		

Die Änderungen zu Studienbeginn werden im Zeitverlauf pro Symptomskala grafisch dargestellt. Die Zeitverläufe sind in Abbildung 4-18 bis Abbildung 4-26 dargestellt.

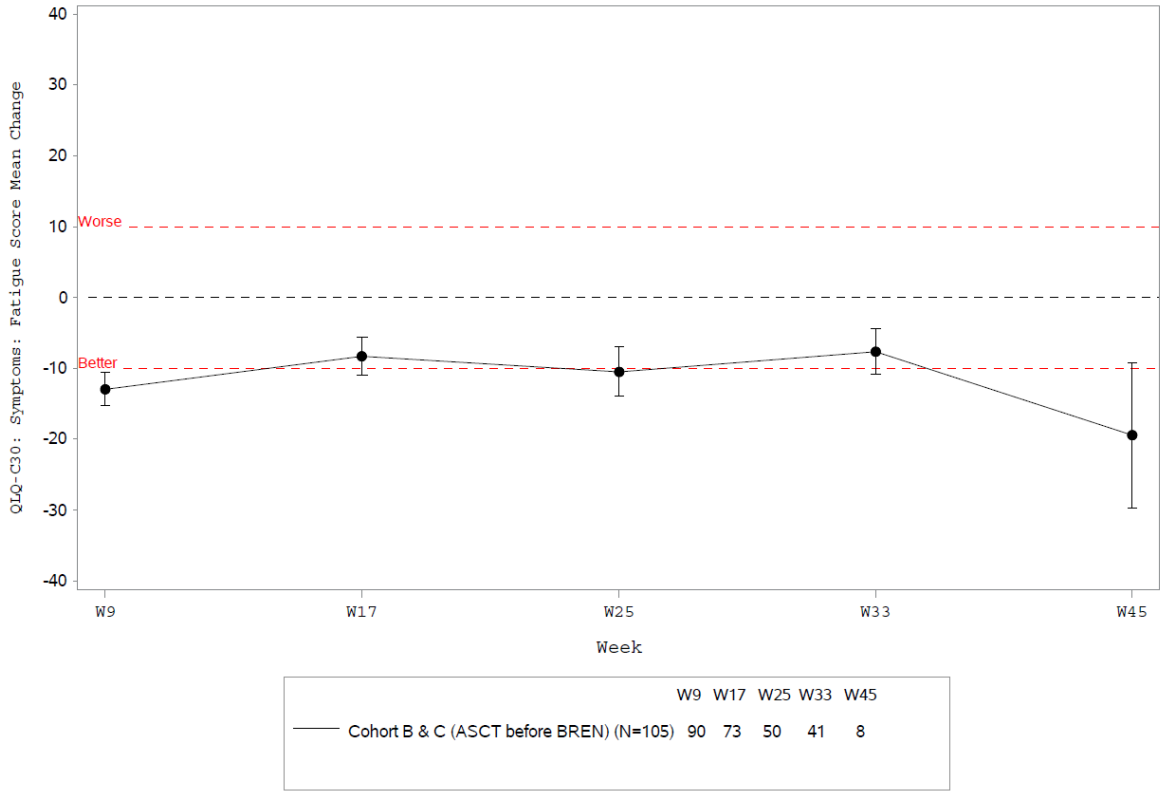

Abbildung 4-18: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala „Fatigue“ gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen

Es zeigt sich, dass für Fatigue im Mittel durchgängig Verbesserungen bestehen.

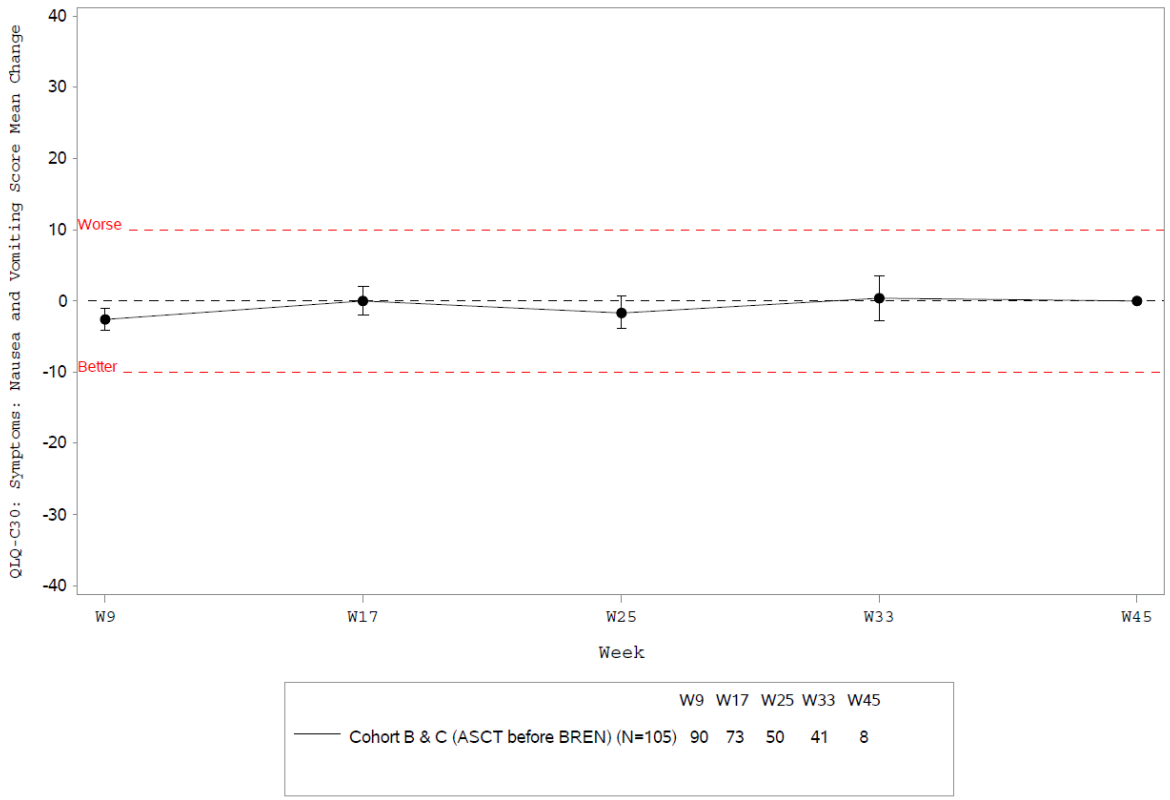

Abbildung 4-19: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigen sich keine relevanten Änderungen unter Nivolumab.

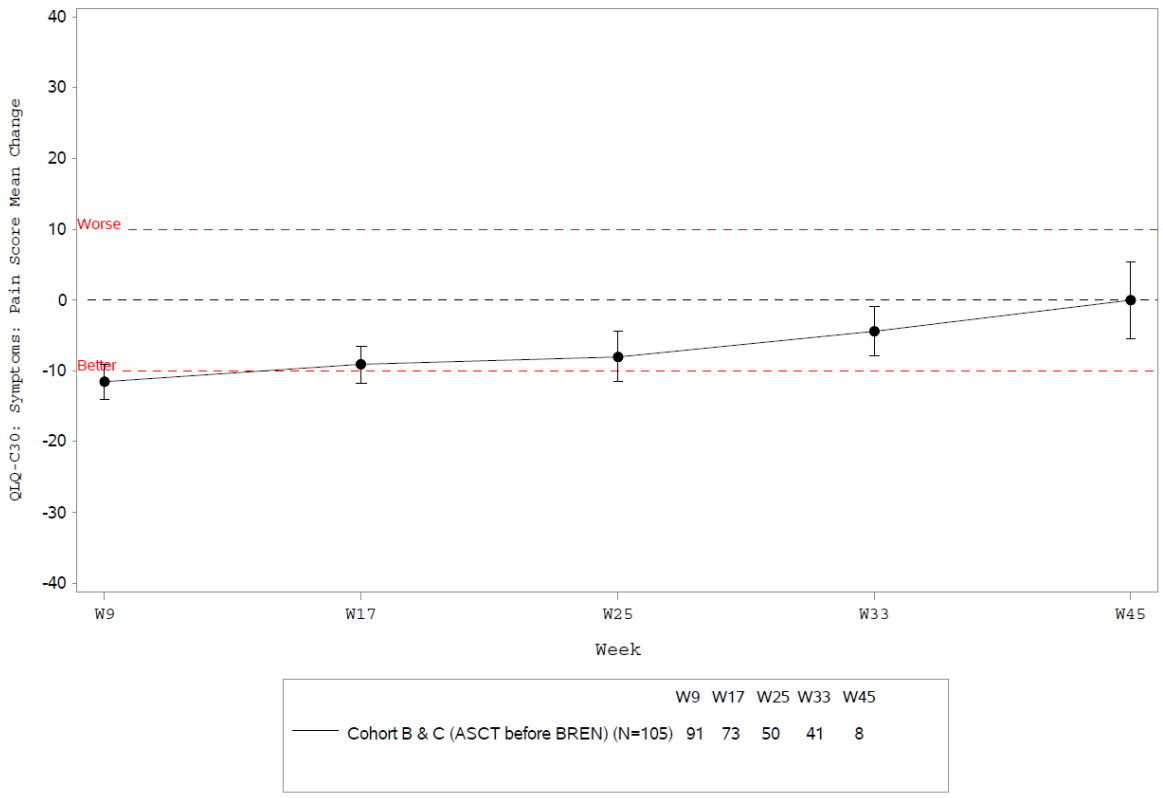

Abbildung 4-20: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala „Schmerz“ gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen

Für den Endpunkt Schmerz bestehen bis einschliesslich Woche 25 im Mittel statistisch signifikante Verbesserungen.

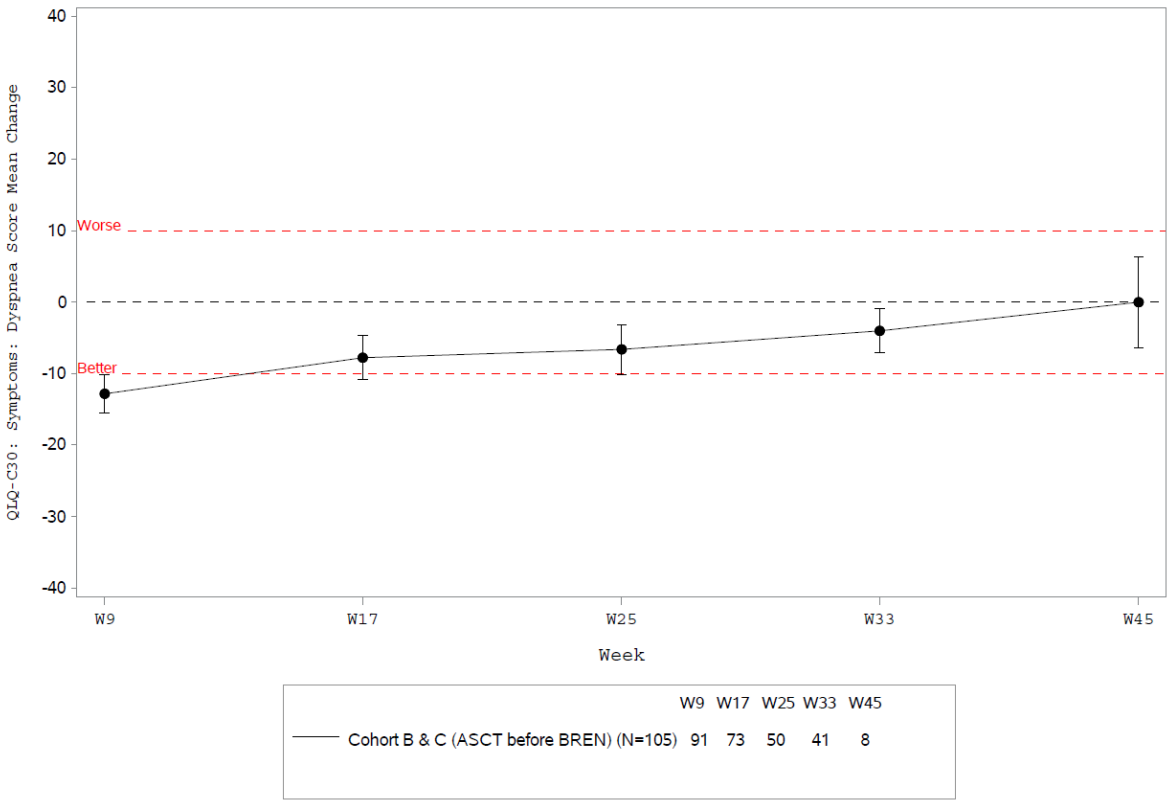

Abbildung 4-21: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala „Dyspnoe“ gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandeltDatenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen

Es zeigt sich, dass für den Endpunkt Dyspnoe bis Woche 33 im Mittel durchgängig signifikante Verbesserungen bestehen.

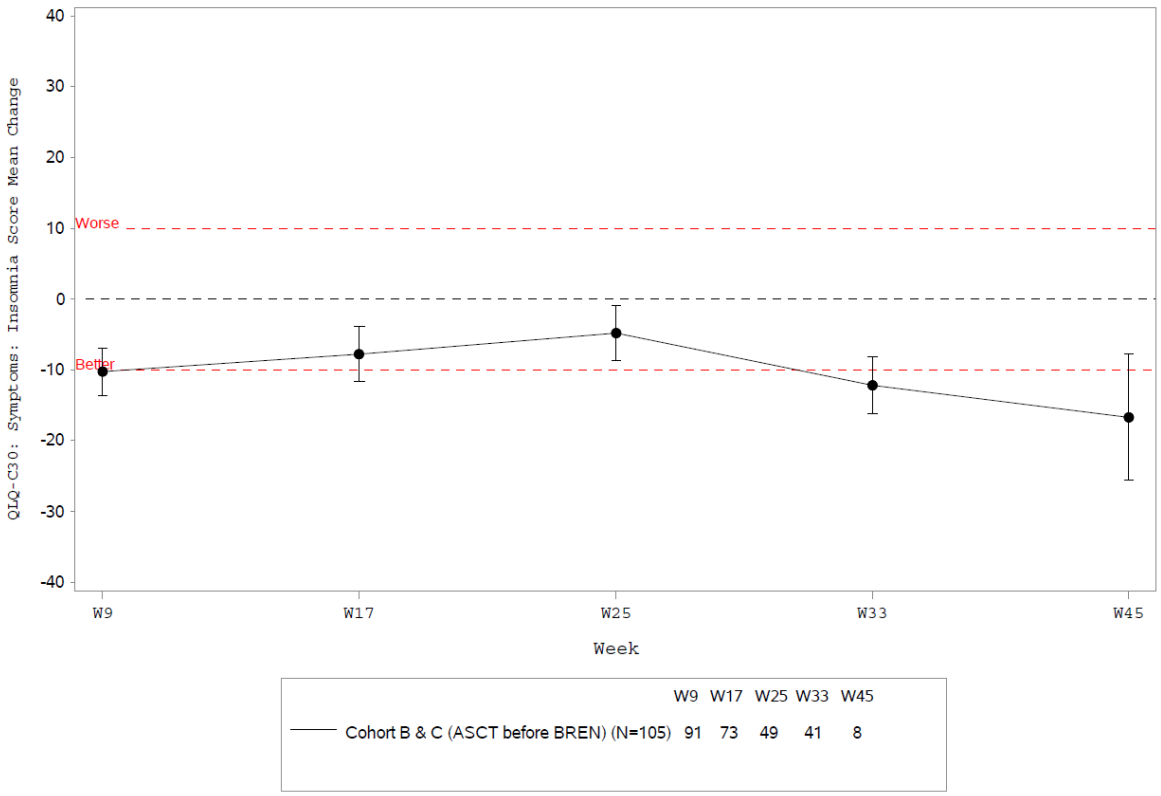

Abbildung 4-22: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala „Schlaflosigkeit“ gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen

Es zeigt sich, dass für den Endpunkt Schlaflosigkeit im Mittel durchgängig signifikante Verbesserungen bestehen.

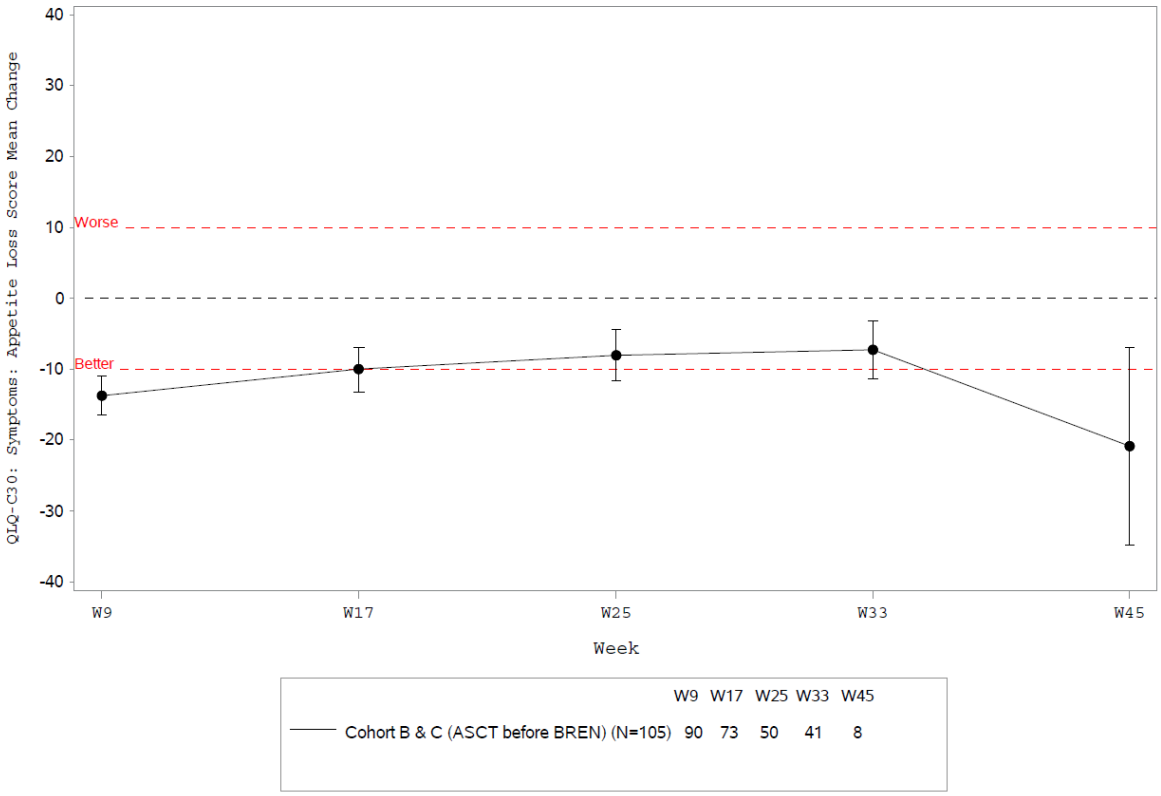

Abbildung 4-23: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala „Appetitminderung“ gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen

Auch für „Appetitminderung“ bestehen über den gesamten Beobachtungszeitraum im Mittel durchgängig signifikante Verbesserungen.

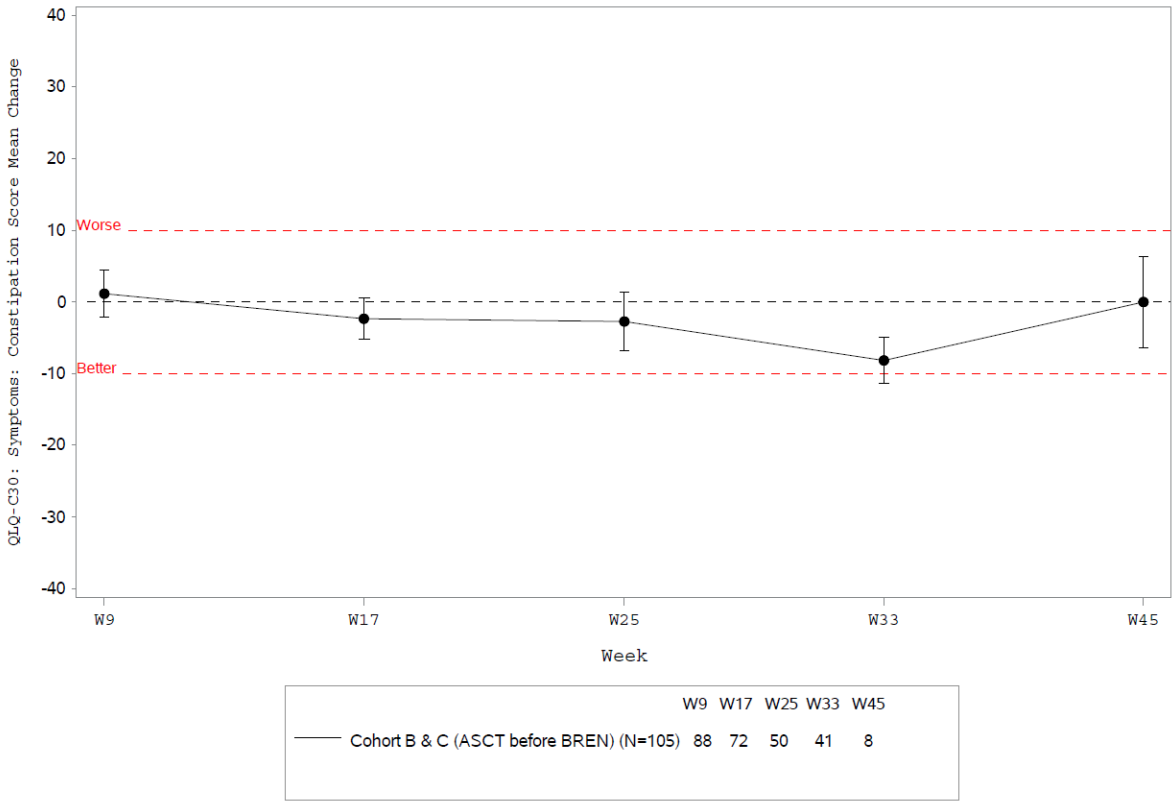

Abbildung 4-24: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala „Obstipation“ gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen

Für den Endpunkt Obstipation zeigen sich keine relevanten Änderungen unter Nivolumab.

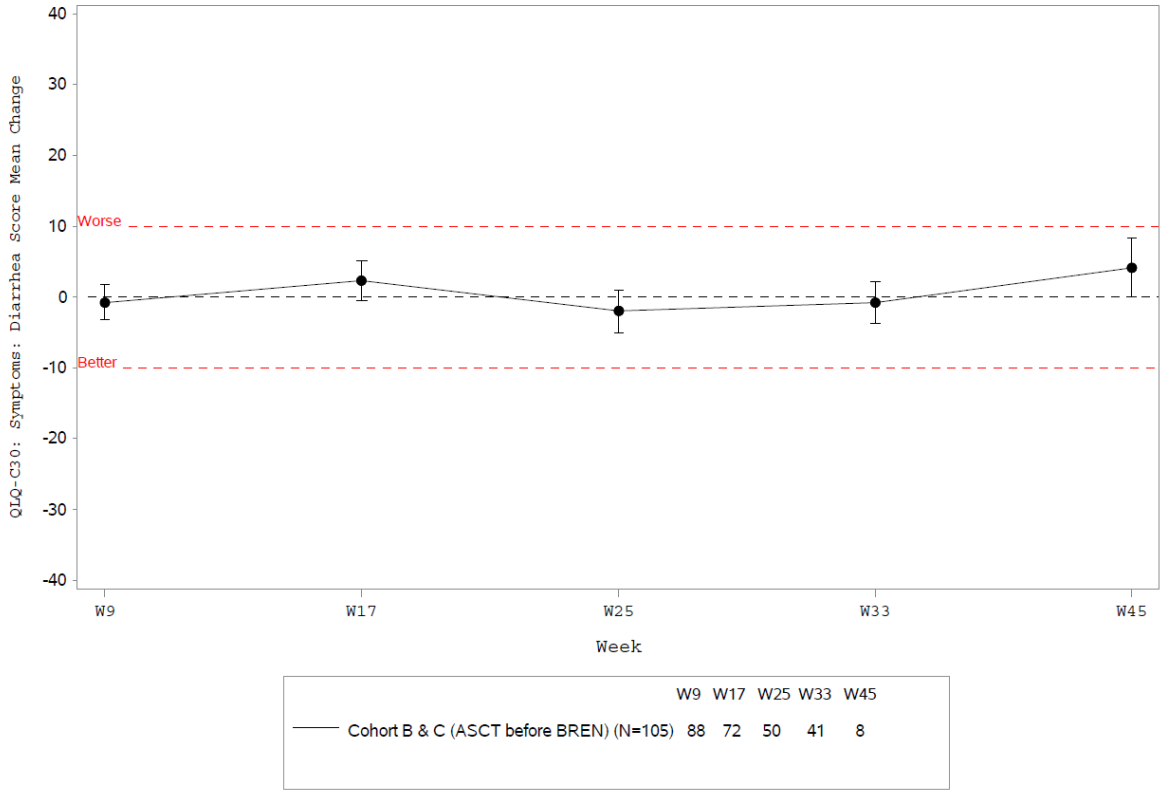

Abbildung 4-25: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala „Diarrhoe“ gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen

Für den Endpunkt Diarrhoe zeigen sich keine relevanten Änderungen unter Nivolumab.

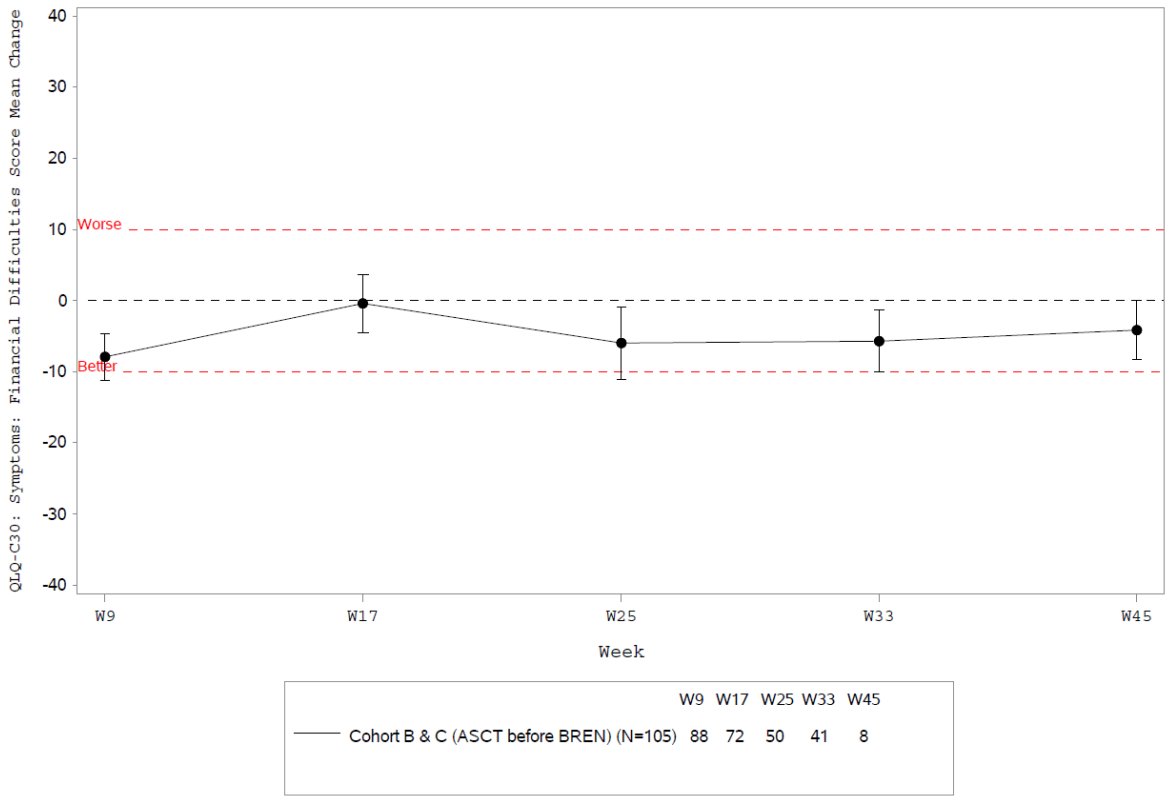

Abbildung 4-26: Zeitlicher Verlauf der Symptomskala „finanzielle Schwierigkeiten“ gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen

Für den Endpunkt finanzielle Schwierigkeiten zeigen sich keine relevanten Änderungen unter Nivolumab.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich für die Endpunkte „Fatigue“, „Schmerz“, „Dypnoe“, „Schlaflosigkeit“ und „Appetitminderung“ im Zeitverlauf signifikante Verbesserungen unter einer Therapie mit Nivolumab zeigen. Für die anderen Endpunkte bestehen keine relevanten Änderungen.

Responderanalysen

Im Folgenden wird jeweils der Anteil der Patienten dargestellt, der auf patientenindividueller Basis im Verlauf unter Nivolumab eine klinisch relevante Verbesserung oder Verschlechterung erfahren hat. Für alle Einzelskalen wurde dabei eine validierte Minimal Important Difference (MID) von 10 verwendet (18). Es wurden alle Patienten mit einem Ereignis betrachtet, das die klinische Relevanzschwelle überschritten hat. Derselbe Patient kann dabei theoretisch sowohl eine klinisch relevante Verbesserung als auch eine klinisch relevante Verschlechterung im Studienverlauf erreichen, oder keines der Ereignisse. Bei der Mehrzahl der Skalen übersteigt die Anzahl der Patienten mit Verbesserung die Anzahl der Patienten mit Verschlechterung.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt): Klinisch relevante Verschlechterung – weitere Untersuchungen

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**N**	**Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung n (%)**
Fatigue	106	30 (28,3)
Übelkeit und Erbrechen	106	18 (17,0)
Schmerz	106	28 (26,4)
Dyspnoe	106	17 (16,0)
Schlaflosigkeit	106	30 (28,3)
Appetitminderung	106	15 (14,2)
Obstipation	106	29 (27,4)
Diarrhoe	106	27 (25,5)
finanzielle Schwierigkeiten	106	25 (23,6)
CA209-205: Datenschnitt April 2016 EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module		

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt): Klinisch relevante Verbesserung – weitere Untersuchungen

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**N**	**Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung n (%)**
Fatigue	106	70 (66,0)
Übelkeit und Erbrechen	106	17 (16,0)
Schmerz	106	53 (50,0)
Dyspnoe	106	38 (35,8)
Schlaflosigkeit	106	46 (43,4)
Appetitminderung	106	42 (39,6)
Obstipation	106	20 (18,9)
Diarrhoe	106	15 (14,2)
finanzielle Schwierigkeiten	106	37 (34,9)
CA209-205: Datenschnitt April 2016 EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module		

Zusammenfassend zeigen die Daten, dass es im Verlauf unter einer Therapie mit Nivolumab bei cHL zu nicht nur statistisch signifikanten sondern auch klinisch relevanten Verbesserungen für Morbiditätsendpunkte, gemessen im EORTC QLQ-C30, kommt. Dies ist insbesondere im Kontext einer progredienten Erkrankung mit einhergehender Verschlechterung der Morbidität ein patientenrelevanter Nutzen. Insgesamt unterstützen somit die Morbiditätsdaten aus dem EORTC QLQ-C30 den Zusatznutzen von Nivolumab bei Hodgkin-Lymphom, wenngleich formal aufgrund der Einarmigkeit und fehlender Vergleichsdaten kein Nachweis eines Zusatznutzens möglich ist.

Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie

Nicht zutreffend, da der Endpunkt in der Vergleichsstudie nicht berichtet wurde.

Historischer Vergleich

Nicht zutreffend, da keine Daten für zweckmäßige Vergleichstherapie vorliegen.

4.3.2.3.3.4 Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CA209-205	Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0. Entsprechend dem statistischen Analyseplan werden folgende Skalen berücksichtig, die aus geeigneten Fragen des Instruments gebildet wurden: • Physikalische Funktion (Fragen 1 bis 5) • Rollenfunktion (Frage 6 und 7) • Emotionale Funktion (Fragen 21 bis 24) • Kognitive Funktion (Frage 20 und 25) • Soziale Funktion (Frage 26 und 27) • Beurteilung des gesundheitlichen Status insgesamt (Frage 29 und 30) Die Änderung der Lebensqualität unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert: • Woche 9 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 8 Wochen während der Therapie bis zur Woche 25, dann in der Woche 33 und danach alle 12 Wochen sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2). Es werden die Ausgangswerte berichtet sowie die mittlere Veränderung vom Ausgangswert („Mean Change from Baseline“) und Standardfehler („Standard Error“) graphisch dargestellt. Zusätzlich werden Responderanalysen dargestellt, die jeweils den Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung oder Verschlechterung angeben. Für den EORTC QLQ-C30 wurde für alle Einzelskalen dabei ein Minimal Important Difference (MID) von 10 verwendet.(18) Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung. Die Analyse bezieht alle Patienten (Gesamtpopulation) ein. Ein Fragebogen wird dann als “erhalten” eingestuft, wenn – nach Ersetzen fehlender Werte – mindestens eine der 15 für die Auswertung vorgesehenen Skalen (entsprechend statistischem Analyseplan) für die Analyse verwertbar ist.
CA209-039	Endpunkt nicht berichtet.
Cheah 2016	Endpunkt nicht berichtet.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Nivolumab						
CA209-205	nicht zutreffend	nein	nicht zutreffend	ja	ja	nicht zutreffend
CA209-039	nicht berichtet					
Allogene SCT						
Keine Daten verfügbar						
HDCT und ASCT						
Keine Daten verfügbar						
Therapie nach Maßgabe des Arztes						
Cheah 2016	nicht berichtet					

Aufgrund der Einarmigkeit der Studie kann kein Verzerrungspotenzial für die Studie selbst bestimmt werden. Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für die Erfassung des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 irrelevant. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der Gesamtpopulation adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige Aspekte, die die Ergebnissicherheit beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. In der Gesamtschau wird – aufgrund des Verzerrungspotenzials durch das einarmige Studiendesign – das Verzerrungspotenzial des Endpunktes für nicht zutreffend eingestuft. Ein historischer Vergleich konnte mangels Vergleichsdaten nicht durchgeführt werden, so dass diesbzgl. kein Verzerrungspotenzial besteht.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse aus den Studien mit Nivolumab

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 werden in diesem Dossier nur für die Einzelstudie CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt) in Bezug auf die Zielpopulation dargestellt, da in den anderen Studien keine Daten zu diesem Endpunkt berichtet werden. Somit ist auch kein historischer Vergleich durchführbar.

Der Berücksichtigungsanteil beim EORTC QLQ-C30-Fragebogen ist in Tabelle 4-69 beschrieben. Tabelle 4-75 zeigt die Werte zu Studienbeginn.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt): Ausgangswerte bei Studienbeginn – weitere Untersuchungen

Kenngröße	**Nivolumab**	
EORTC QLQ-C30 Funktionskalen	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**
physikalische Funktion	104	76,8 (23,3)
Rollenfunktion	104	66,8 (33,5)
emotionale Funktion	102	77,2 (21,3)
kognitive Funktion	102	87,4 (17,9)
soziale Funktion	102	71,6 (27,7)
gesundheitlicher Status insgesamt	102	62,7 (24,8)

CA209-205: Datenschnitt April 2016
EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Abbildung 4-27 bis Abbildung 4-32 zeigen jeweils je Skala die Zeitverläufe der Änderungen gegenüber dem Studienbeginn. Für die Skalen „physikalische Funktion“ (Abbildung 4-27), „Rollenfunktion“ (Abbildung 4-28), „soziale Funktion“ (Abbildung 4-31) und „gesundheitlicher Status insgesamt“ (Abbildung 4-32) zeigen sich statistisch signifikante Verbesserungen gegenüber dem Ausgangswert zu Studienbeginn. Für die Skalen „emotionale Funktion“ (Abbildung 4-29) und „kognitive Funktion“ (Abbildung 4-30) zeigt sich kein signifikanter Unterschied gegenüber dem Ausgangswert zu Studienbeginn.

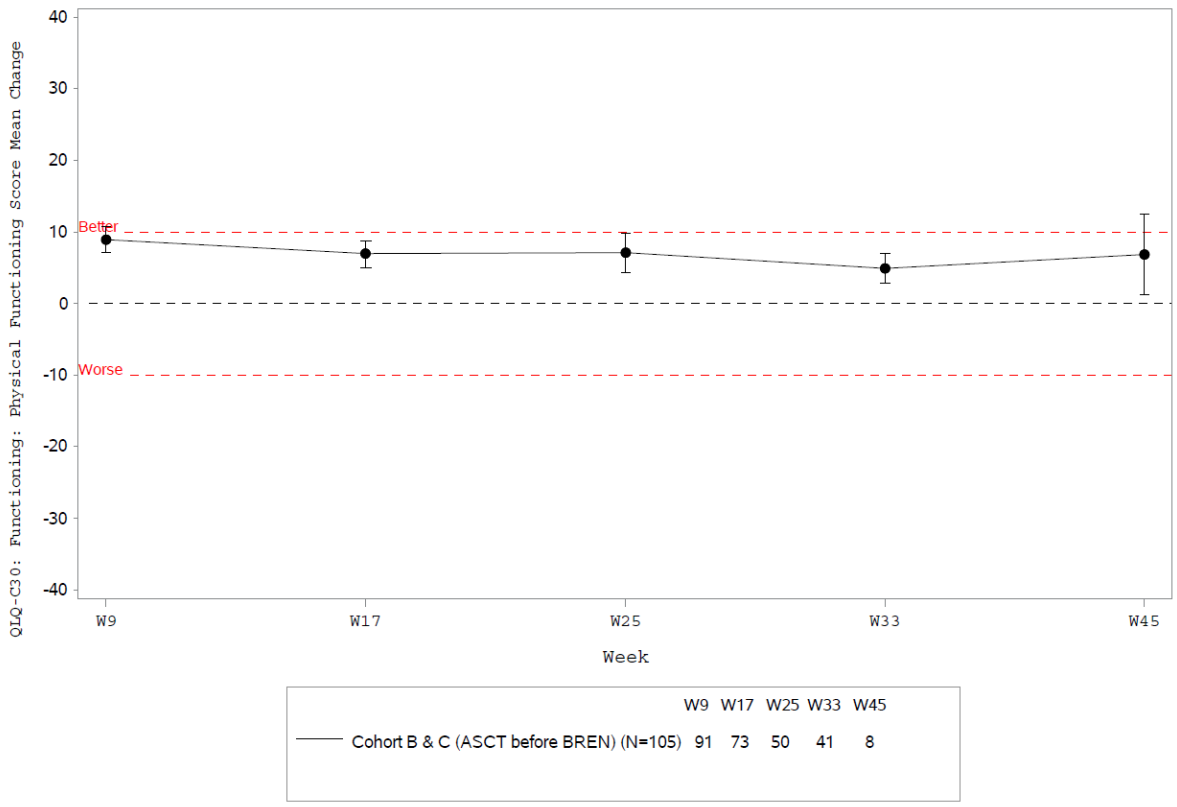

Abbildung 4-27: Zeitlicher Verlauf der Funktionsskala „physikalische Funktion“ gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen

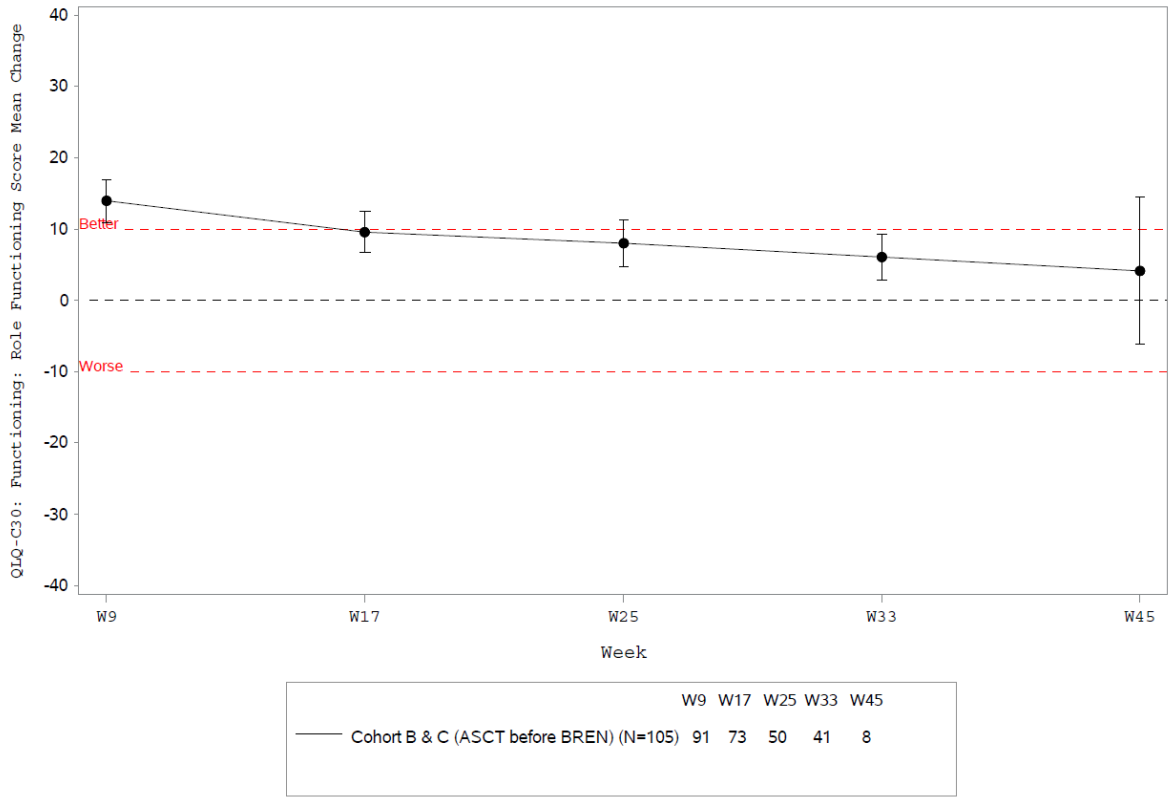

Abbildung 4-28: Zeitlicher Verlauf der Funktionsskala „Rollenfunktion“ gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen

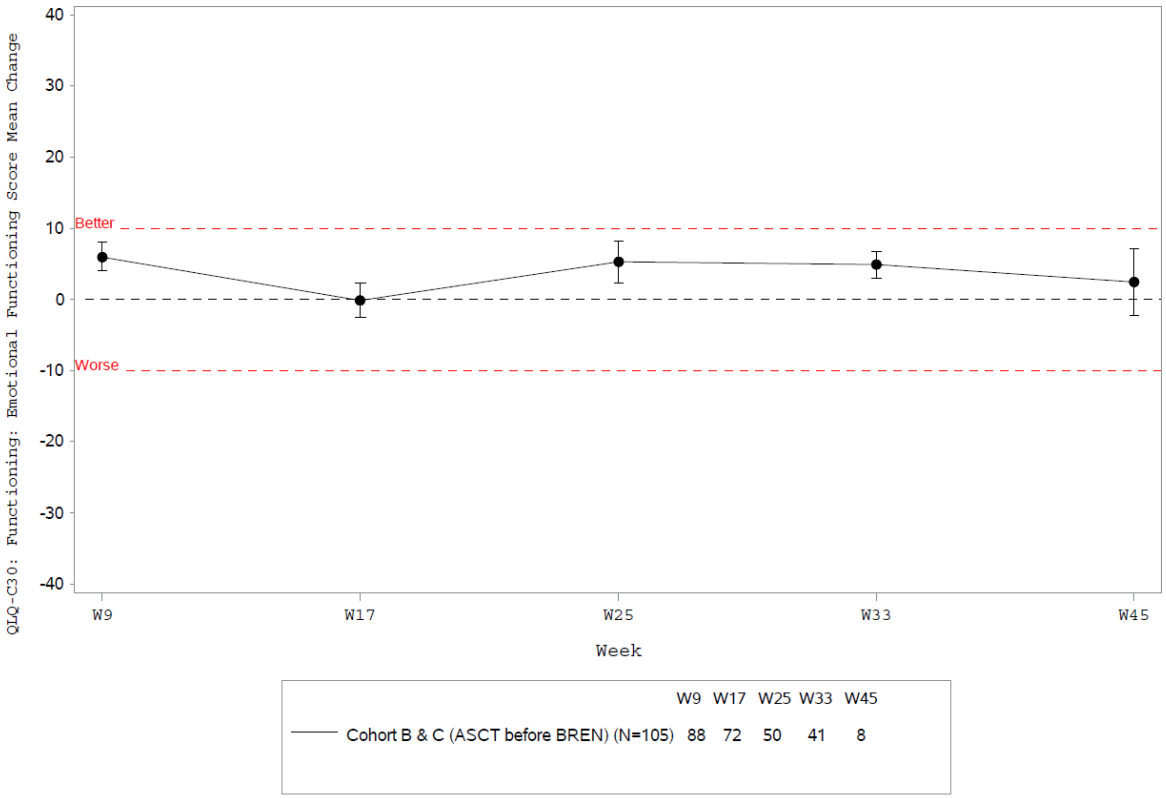

Abbildung 4-29: Zeitlicher Verlauf der Funktionsskala „emotionale Funktion“ gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen

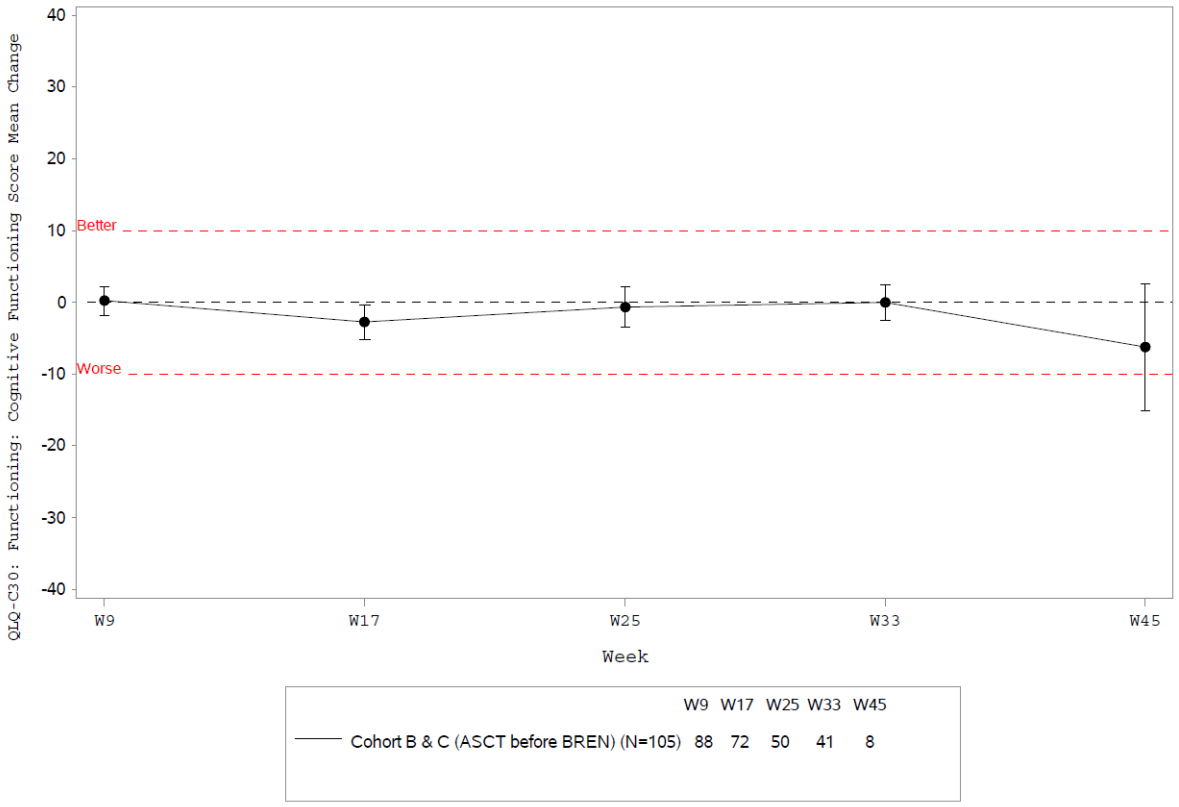

Abbildung 4-30: Zeitlicher Verlauf der Funktionsskala „kognitive Funktion“ gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen

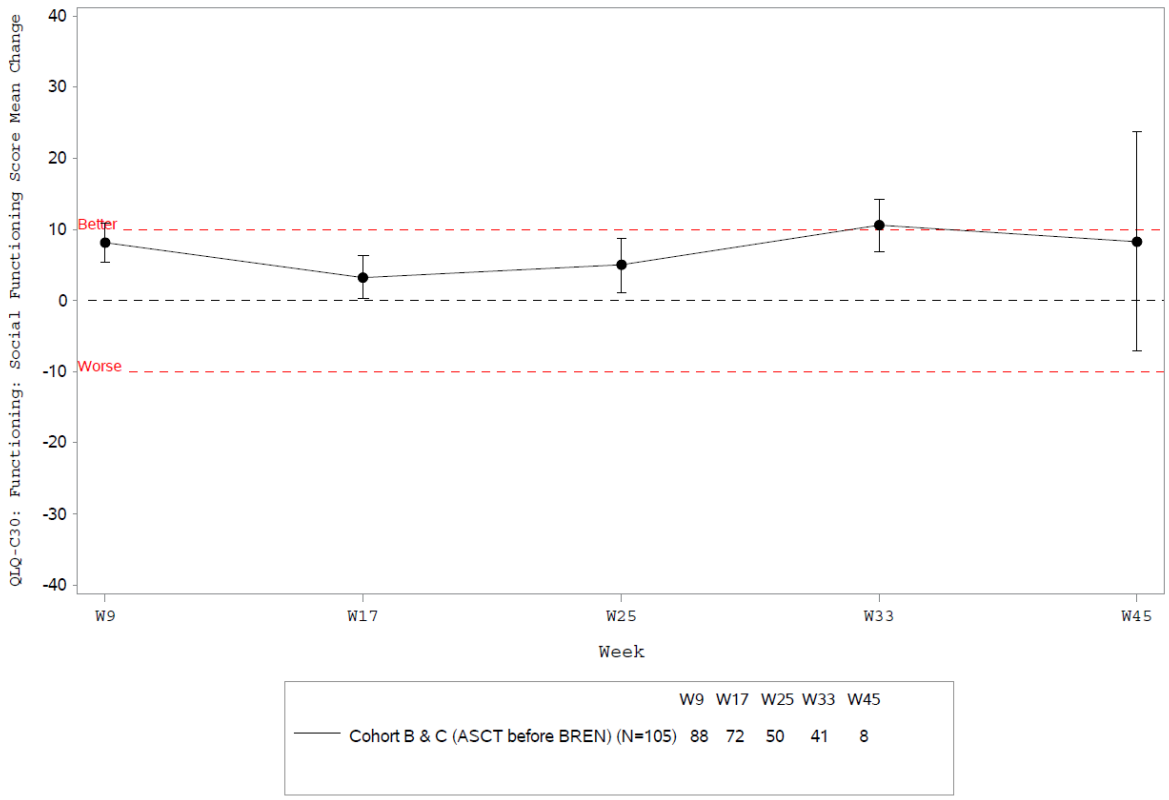

Abbildung 4-31: Zeitlicher Verlauf der Funktionsskala „soziale Funktion“ gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen

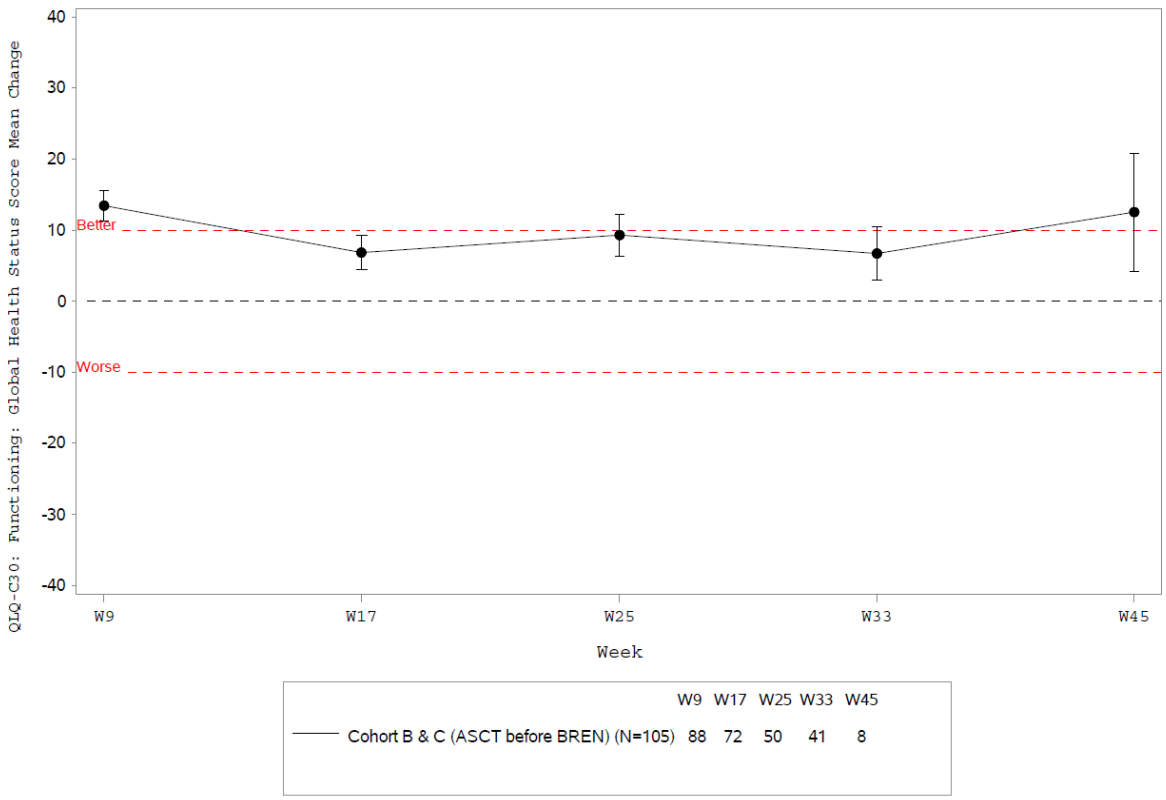

Abbildung 4-32: Zeitlicher Verlauf der Funktionsskala „gesundheitlicher Status insgesamt“ gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen

Responderanalysen

Im Folgenden wird jeweils der Anteil der Patienten dargestellt, der auf patientenindividueller Basis im Verlauf unter Nivolumab eine klinisch relevante Verbesserung oder Verschlechterung erfahren hat. Für alle Einzelskalen wurde dabei ein Minimal Important Difference (MID) von 10 verwendet (18). Es wurden alle Patienten mit einem Ereignis betrachtet, das die klinische Relevanzschwelle überschritten hat. Derselbe Patient kann dabei theoretisch sowohl eine klinisch relevante Verbesserung als auch Verschlechterung im Studienverlauf erreichen, oder keines der Ereignisse. Dabei zeigen sich bei der Mehrzahl der Skalen mehr Patienten mit einer Verbesserung als mit einer Verschlechterung.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt): Klinisch relevante Verschlechterung – weitere Untersuchungen

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	**N**	**Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung n (%)**
physikalische Funktion	106	20 (18,9)
Rollenfunktion	106	30 (28,3)
emotionale Funktion	106	26 (24,5)
kognitive Funktion	106	35 (33,0)
soziale Funktion	106	35 (33,0)
gesundheitlicher Status insgesamt	106	22 (20,8)
CA209-205: Datenschnitt April 2016 EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module		

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt): Klinisch relevante Verbesserung – weitere Untersuchungen

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	**N**	**Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung n (%)**
physikalische Funktion	106	49 (46,2)
Rollenfunktion	106	57 (53,8)
emotionale Funktion	106	37 (34,9)
kognitive Funktion	106	27 (25,5)
soziale Funktion	106	55 (51,9)
gesundheitlicher Status insgesamt	106	59 (55,7)
CA209-205: Datenschnitt April 2016 EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module		

Zusammenfassend zeigen die Daten, dass es im Verlauf unter einer Therapie mit Nivolumab bei cHL nicht nur statistisch signifikanten, sondern auch klinisch relevanten Verbesserungen für viele im EORTC QLQ-C30 gemessene Lebensqualitätsendpunkte kommt. Für die anderen Lebensqualitätsendpunkte bestehen keine relevanten Änderungen unter Nivolumab, insbesondere auch keine relevanten Verschlechterungen. Dies ist insbesondere im Kontext einer progredienten Erkrankung mit einhergehender Verschlechterung der Morbidität und Lebensqualität ein patientenrelevanter Nutzen. Insgesamt unterstützten somit die Lebensqualitätsdaten aus dem EORTC QLQ-C30 den Zusatznutzen von Nivolumab bei Hodgkin-Lymphom, wenngleich formal aufgrund der Einarmigkeit und fehlender Vergleichsdaten kein Nachweis eines Zusatznutzens möglich ist.

Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie

Nicht zutreffend, da der Endpunkt in der Vergleichsstudie nicht berichtet wurde.

Historischer Vergleich

Nicht zutreffend, da keine Daten für zweckmäßige Vergleichstherapie vorliegen.

4.3.2.3.3.5 Endpunkte generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung von Endpunkt generischer Lebensqualität gemäß EQ-5D – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CA209-205	Bewertung der generischen Lebensqualität anhand des European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions (EQ-5D)-Fragebogens mit folgendem Summen-Score und Subskalen (Domänen): • EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) • Indexwert (utility score) Die Änderung der Lebensqualität unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert: • Woche 9 nach der Ausgangserhebung (Baseline), danach alle 8 Wochen während der Therapie bis zur Woche 25, dann in der Woche 33 und danach alle 12 Wochen sowie ggf. im Anschluss zum Zeitpunkt der beiden Nachbeobachtungstermine (Follow-up 1 und 2). Es werden die Ausgangswerte berichtet sowie die mittlere Veränderung vom Ausgangswert („Mean Change from Baseline“) und Standardfehler („Standard Error“) graphisch dargestellt. Zusätzlich werden Responderanalysen dargestellt, die jeweils den Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung oder Verschlechterung angeben. Für den EQ-5D-Indexwert wurde als Grenze 0,08 Einheiten und für den EQ-5D-VAS 7 mm (jeweils validierte MID) als Response-Kriterium verwendet.(16) Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung. Die Analyse bezieht alle Patienten (Gesamtpopulation) ein.
CA209-039	Endpunkt nicht berichtet.
Cheah 2016	Endpunkt nicht berichtet.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D – weitere Untersuchungen

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Nivolumab						
CA209-205	nicht zutreffend	nein	nicht zutreffend	ja	ja	nicht zutreffend
CA209-039	nicht berichtet					
Allogene SCT						
Keine Daten verfügbar						
HDCT und ASCT						
Keine Daten verfügbar						
Therapie nach Maßgabe des Arztes						
Cheah 2016	nicht berichtet					

Aufgrund der Einarmigkeit der Studie kann kein Verzerrungspotenzial für die Studie selbst bestimmt werden. Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für die Erfassung des vom Patienten berichteten Endpunkts generische Lebensqualität gemäß EQ-5D irrelevant. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der Gesamtpopulation adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige Aspekte, die die Ergebnissicherheit beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. In der Gesamtschau wird – aufgrund des Verzerrungspotenzials durch das einarmige Studiendesign – das Verzerrungspotenzial des Endpunktes für nicht zutreffend eingestuft. Ein historischer Vergleich konnte mangels Vergleichsdaten nicht durchgeführt werden, so dass diesbzgl. kein Verzerrungspotenzial besteht.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse aus den Studien mit Nivolumab

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D werden in diesem Dossier nur für die Einzelstudie CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt) in Bezug auf die Zielpopulation dargestellt, da in den anderen Studien keine Daten

zu diesem Endpunkt berichtet werden. Somit ist auch kein historischer Vergleich durchführbar.

Der Berücksichtigungsanteil beim EQ-5D-Fragebogen ist in Tabelle 4-69 beschrieben. Tabelle 4-80 zeigt die Ausgangswerte bei Studienbeginn:

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt): Ausgangswerte bei Studienbeginn – weitere Untersuchungen

Kenngröße	**Nivolumab**	
EQ-5D	**N**	**Werte zu Studienbeginn MW (SD)**
EQ-5D Visueller Analog-skalenwert (EQ-5D-VAS)	104	61,5 (28,6)
EQ-5D-Indexwert (utility score)	105	0,726 (0,280)
CA209-205: Datenschnitt April 2016 EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung		

Abbildung 4-33 und Abbildung 4-34 zeigen die Änderungen zu Studienbeginn. Beide Analysen zeigen durchgängig signifikante Verbesserungen über den Zeitverlauf:

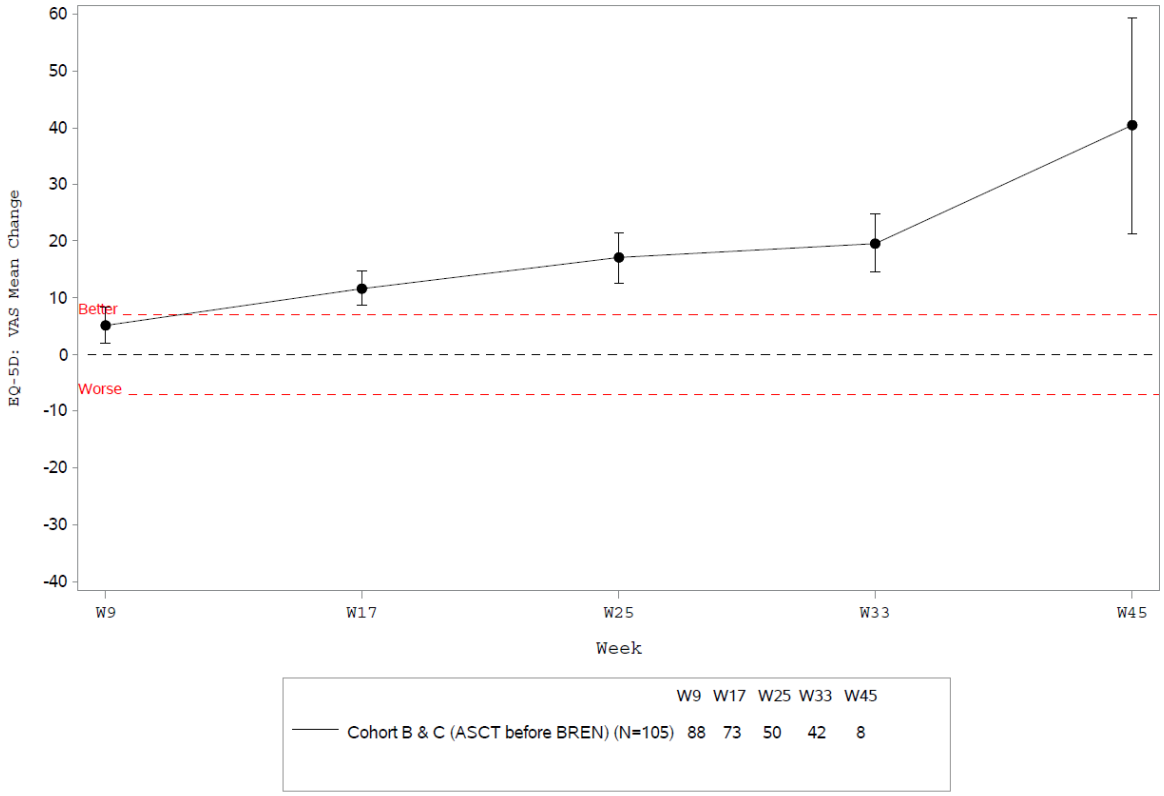

Abbildung 4-33: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-VAS gemäß EQ-5D aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen

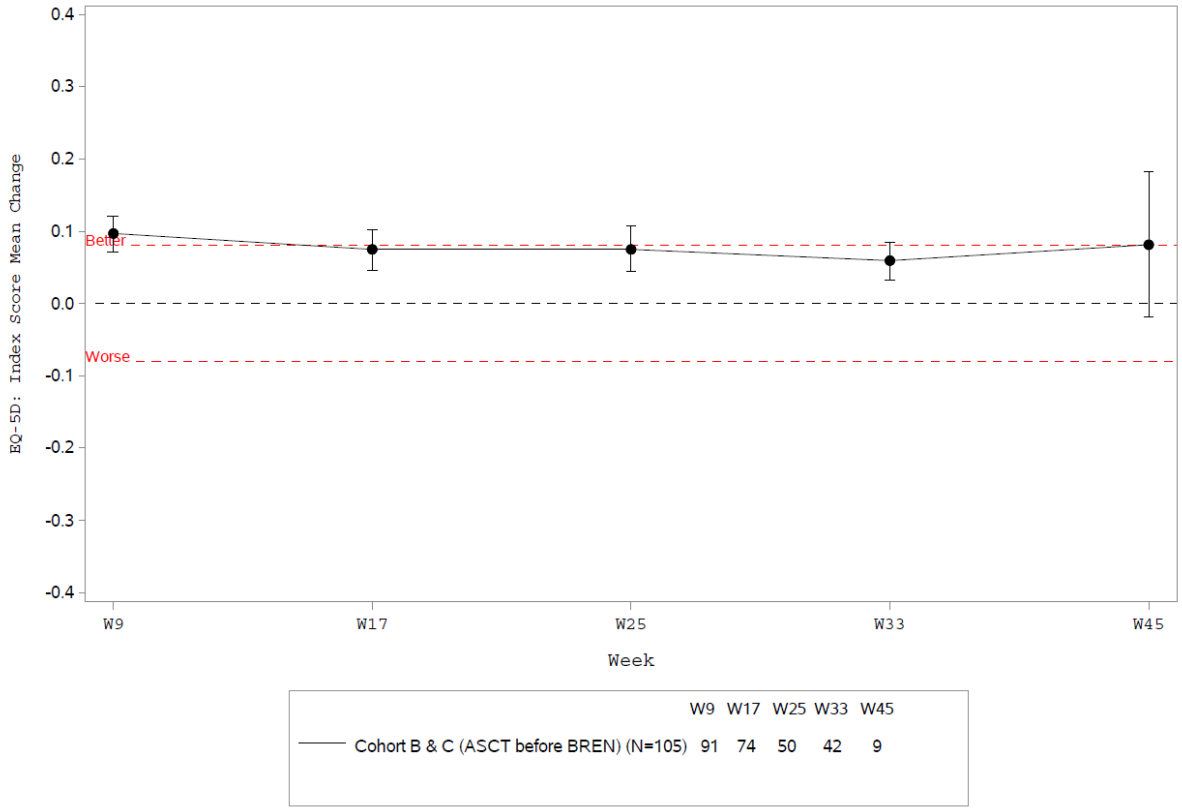

Abbildung 4-34: Zeitlicher Verlauf des EQ-5D-Indexwertes gemäß EQ-5D aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt; Datenschnitt April 2016) – weitere Untersuchungen

Responderanalysen

Im Folgenden wird jeweils der Anteil der Patienten dargestellt, der auf patientenindividueller Basis im Verlauf unter Nivolumab eine klinisch relevante Verbesserung oder Verschlechterung erfahren hat. Für den EQ-5D-Indexwert wurde als Grenze 0,08 Einheiten und für den EQ-5D-VAS 7 mm (jeweils validierte MID) als Response-Kriterium verwendet (16). Es wurden alle Patienten mit einem Ereignis betrachtet, das die klinische Relevanzschwelle überschritten hat. Derselbe Patient kann dabei theoretisch sowohl eine klinisch relevante Verbesserung als auch Verschlechterung im Studienverlauf erreichen, oder keines der Ereignisse. Sowohl für den Indexwert als auch für den VAS zeigen sich mehr Patienten mit einer Verbesserung als mit einer Verschlechterung.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt): Klinisch relevante Verschlechterung – weitere Untersuchungen

EQ-5D	**N**	**Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung n (%)**
EQ-5D Visueller Analog-skalenwert (EQ-5D-VAS)	106	31 (29,2)
EQ-5D-Indexwert (utility score)	106	30 (28,3)
CA209-205: Datenschnitt April 2016 EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions		

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D aus CA209-205 (Kohorte B und Kohorte C wie in Kohorte B behandelt): Klinisch relevante Verbesserung – weitere Untersuchungen

EQ-5D	**N**	**Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung n (%)**
EQ-5D Visueller Analog-skalenwert (EQ-5D-VAS)	106	58 (54,7)
EQ-5D-Indexwert (utility score)	106	51 (48,1)
CA209-205: Datenschnitt April 2016 EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions		

Zusammenfassend zeigen die Daten der EQ-5D-VAS und auch des EQ-5D-Indexwerts, dass es unter Nivolumab im Verlauf zu nicht nur statistisch signifikanten, sondern auch klinisch relevanten Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kommt. Damit werden konsistent zum EORTC QLQ-C30 auch im generischen EQ-5D Verbesserungen unter Nivolumab nachgewiesen. Im Kontext einer progredienten Erkrankung mit einhergehender Verschlechterung der Morbidität und Lebensqualität unterstützen die Lebensqualitätsdaten damit den Zusatznutzen von Nivolumab bei Hodgkin-Lymphom, wenngleich formal aufgrund der Einarmigkeit und fehlender Vergleichsdaten kein Nachweis eines Zusatznutzens möglich ist.

Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie

Nicht zutreffend, da der Endpunkt in der Vergleichsstudie nicht berichtet wurde.

Historischer Vergleich

Nicht zutreffend, da keine Daten für zweckmäßige Vergleichstherapie vorliegen.

4.3.2.3.3.6 Endpunkte Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-83: Operationalisierung von Endpunkt Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CA209-205	Es werden die Inzidenzen zu folgenden UE dargestellt: • Jegliches UE Ein UE war definiert als jegliches neu auftretende unerwünschte medizinische Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation, und zwar unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation. • UE mit einem Schweregrad von 3 bis 4 nach CTCAE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) Bei den UE mit Grad 3-4 ist zu beachten, dass für die Patienten generell das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt wurde. Einzige Ausnahme bilden die Patienten, die als höchsten Schweregrad ein UE mit Grad 5 hatten. Lag zuvor für dieses UE ein Grad 3 oder 4 vor, so wurde dieser Patient als Patient mit UE mit Grad 3 oder 4 berücksichtigt. Lag zuvor oder zudem kein UE mit Grad 3 oder 4 vor, sondern nur UE vom Grad 1 oder 2 und das UE mit Grad 5, so wurde dieser Patient als frei von UE mit Grad 3-4 klassifiziert. • Schwerwiegendes UE (SUE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis • zum Tod führte • lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können) • eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert) • in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte • eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war • ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war (definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zu Tod oder Krankenhauseinweisung geführt hat und das, gestützt auf medizinische und wissenschaftliche Beurteilung, den Studienteilnehmer/Patienten gefährdet hat oder eine Intervention erforderte [z.B. Medikation, chirurgischer Eingriff], um eine der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden. Beispiele solcher Ereignisse schließen ein (sind aber nicht vollständig): die Behandlung auf einer Intensivstation oder die häusliche Behandlung eines allergischen Bronchospasmus; (relevante) Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führen). Vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation war ebenfalls ein SUE. Nach Vorgabe des Sponsors (BMS) war auch das Eintreten einer Schwangerschaft, Überdosierung, Krebserkrankung oder arzneimittelinduzierter Leberschaden als SUE anzusehen. Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten mussten alle SUE erfasst werden, einschließlich solcher, von denen ein Zusammenhang mit Protokoll-spezifischen Maßnahmen/Abläufen (Prozeduren) angenommen wurde. Ein SUE-Bericht war auch in dem Fall zu erstellen, in dem es Zweifel am Schweregrad (schwerwiegendes UE oder nicht) gab. SUE mussten unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, dokumentiert und innerhalb 24 Stunden an BMS oder dessen Beauftragten berichtet werden, um die Erfüllung regulatorischer

	Anforderungen sicherzustellen. • UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation Der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 18.0. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der zugeordneten Behandlung erhielten. **Hauptanalyse 1** umfasst die UE bis 30 Tage nach Ende der Behandlung. **Hauptanalyse 2** umfasst für die drei UE-Kategorien jegliches UE, UE Grad 3-4, schwerwiegende UE die UE bis 100 Tage nach Behandlungsende sowie für Therapieabbruch wegen UE die UE bis 30 Tage nach Behandlungsende. Die Hauptanalyse 2 erfolgt ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung. Dazu wurde die Hauptanalyse 2 zusätzlich um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Folgende Preferred Terms (PT; bevorzugte Begriffe: freie deutsche Übersetzung) aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, die eine Progression des NSCLC darstellen, wurden ausgeschlossen und in der Analyse nicht berücksichtigt: • Malignant neoplasm progression (Progression einer malignen Neoplasie)
CA209-039	Es werden die Inzidenzen zu folgenden UE dargestellt: • Jegliches UE Ein UE war definiert als jegliches neu auftretende unerwünschte medizinische Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation, und zwar unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation. • UE mit einem Schweregrad von 3 bis 4 nach CTCAE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) Bei den UE mit Grad 3-4 ist zu beachten, dass für die Patienten generell das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt wurde. Einzige Ausnahme bilden die Patienten, die als höchsten Schweregrad ein UE mit Grad 5 hatten. Lag zuvor für dieses UE ein Grad 3 oder 4 vor, so wurde dieser Patient als Patient mit UE mit Grad 3 oder 4 berücksichtigt. Lag zuvor oder zudem kein UE mit Grad 3 oder 4 vor, sondern nur UE vom Grad 1 oder 2 und das UE mit Grad 5, so wurde dieser Patient als frei von UE mit Grad 3-4 klassifiziert. • Schwerwiegendes UE (SUE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis - zum Tod führte - lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können) - eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert) - in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte - eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war - ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war (definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zu Tod oder

	Krankenhauseinweisung geführt hat und das, gestützt auf medizinische und wissenschaftliche Beurteilung, den Studienteilnehmer/Patienten gefährdet hat oder eine Intervention erforderte [z.B. Medikation, chirurgischer Eingriff], um eine der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden. Beispiele solcher Ereignisse schließen ein (sind aber nicht vollständig): die Behandlung auf einer Intensivstation oder die häusliche Behandlung eines allergischen Bronchospasmus; (relevante) Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führen). Vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation war ebenfalls ein SUE. Nach Vorgabe des Sponsors (BMS) war auch das Eintreten einer Schwangerschaft, Überdosierung, Krebserkrankung oder arzneimittelinduzierter Leberschaden als SUE anzusehen. Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten mussten alle SUE erfasst werden, einschließlich solcher, von denen ein Zusammenhang mit Protokoll-spezifischen Maßnahmen/Abläufen (Prozeduren) angenommen wurde. Ein SUE-Bericht war auch in dem Fall zu erstellen, in dem es Zweifel am Schweregrad (schwerwiegendes UE oder nicht) gab. SUE mussten unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, dokumentiert und innerhalb 24 Stunden an BMS oder dessen Beauftragten berichtet werden, um die Erfüllung regulatorischer Anforderungen sicherzustellen. • UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation Der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 18.0. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der zugeordneten Behandlung erhielten. **Hauptanalyse 1** umfasst die UE bis 30 Tage nach Ende der Behandlung. **Hauptanalyse 2** umfasst für die drei UE-Kategorien jegliches UE, UE Grad 3-4, schwerwiegende UE die UE bis 100 Tage nach Behandlungsende sowie für Therapieabbruch wegen UE die UE bis 30 Tage nach Behandlungsende. Die Hauptanalyse 2 erfolgt ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung. Dazu wurde die Hauptanalyse 2 zusätzlich um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Folgende Preferred Terms (PT; bevorzugte Begriffe: freie deutsche Übersetzung) aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, die eine Progression des NSCLC darstellen, wurden ausgeschlossen und in der Analyse nicht berücksichtigt: ○ Malignant neoplasm progression (Progression einer malignen Neoplasie)
Cheah 2016	Endpunkt nicht berichtet.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Nivolumab						
CA209-205	nicht zutreffend	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend
CA209-039	nicht zutreffend	nein	ja	ja	ja	nicht zutreffend
Allogene SCT						
Keine Daten verfügbar						
HDCT und ASCT						
Keine Daten verfügbar						
Therapie nach Maßgabe des Arztes						
Cheah 2016	nicht berichtet					

Aufgrund der Einarmigkeit der Studie kann kein Verzerrungspotenzial für die Studie selbst bestimmt werden. Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers ist für die Erfassung des objektiven Endpunkts Verträglichkeit irrelevant. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der Gesamtpopulation adäquat durchgeführt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige Aspekte, die die Ergebnissicherheit beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert. In der Gesamtschau wird – aufgrund des Verzerrungspotenzials durch das einarmige Studiendesign – das Verzerrungspotenzial des Endpunktes für nicht zutreffend eingestuft. Ein historischer Vergleich konnte mangels Vergleichsdaten nicht durchgeführt werden, so dass diesbzgl. kein Verzerrungspotenzial besteht.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse aus den Studien mit Nivolumab

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Verträglichkeit werden in diesem Dossier zunächst für die Einzelstudien (CA209-205 und CA209-039), sowie für deren gepoolte Auswertung (Nivolumab gepoolt) jeweils in Bezug auf die Patienten, die wie in Kohorte B behandelt wurden, dargestellt. Verfügbare Ergebnisse der Kohorte C gesamt werden als Zusatzanalyse dargestellt. Als erstes werden die unerwünschten Ereignissen bis 30 Tage nach Behandlungsende, d. h. alle erfassten UE (inkl. Progress), tabellarisch wiedergegeben.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse bis 30 Tage nach Behandlungsende, Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress) – weitere Untersuchungen

UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	CA209-205 Kohorte B (N=80)	CA209-205 Kohorte C[(a)] (N=58)	CA209-039[(a)] (N=15)	Nivolumab gepoolt (N=153)
Jegliches UE [n (%)]	80 (100,0)	55 (94,8)	15 (100,0)	150 (98,0)
UE Grad 3-4 [n (%)]	41 (51,3)	21 (36,2)	7 (46,7)	69 (45,1)
Schwerwiegende UE [n (%)]	23 (28,8)	18 (31,0)	6 (40,0)	47 (30,7)
Therapieabbruch wegen UE [n (%)]	5 (6,3)	5 (8,6)	2 (13,3)	12 (7,8)
CA209-205: Datenschnitt Juni 2016 CA209-039: Datenschnitt August 2015 (a) Patienten, die wie in Kohorte B behandelt wurden				
UE = Unerwünschte Ereignisse				

Tabelle 4-86: Zusatzanalyse: Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse bis 30 Tage nach Behandlungsende, Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress) – weitere Untersuchungen (CA209-205 Kohorte C gesamt)

UE bis 30 Tage nach Behandlungsende	CA209-205 Kohorte C (N=100)
Jegliches UE [n (%)]	97 (97,0)
UE Grad 3-4 [n (%)]	32 (32,0)
Schwerwiegende UE [n (%)]	31 (31,0)
Therapieabbruch wegen UE [n (%)]	9 (9,0)
CA209-205: Datenschnitt Juni 2016	
UE = Unerwünschte Ereignisse	

Die Daten der Kohorte C gesamt sind konsistent mit den gepoolten Ergebnissen (wie in Kohorte B behandelte Patienten).

In einer weiteren Analyse werden die unerwünschten Ereignisse bis 100 Tage nach Behandlungsende ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung dargestellt.

Tabelle 4-87: Hauptanalyse 2 für Endpunkt Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse bis 100 Tage nach Behandlungsende, Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung – weitere Untersuchungen

UE bis 100 Tage nach Behandlungsende	CA209-205 Kohorte B (N=80)	CA209-205 Kohorte C[(a)] (N=58)	CA209-039[(a)] (N=15)	Nivolumab gepoolt (N=153)
Jegliches UE [n (%)]	80 (100,0)	55 (94,8)	15 (100,0)	150 (98,0)
UE Grad 3-4 [n (%)]	40 (50,0)	22 (37,9)	7 (46,7)	69 (45,1)
Schwerwiegende UE [n (%)]	25 (31,3)	16 (27,6)	6 (40,0)	47 (30,7)
Therapieabbruch wegen UE[(b)] [n (%)]	5 (6,3)	5 (8,6)	2 (13,3)	12 (7,8)
CA209-205: Datenschnitt Juni 2016 CA209-039: Datenschnitt August 2015 (a) Patienten, die wie in Kohorte B behandelt wurden (b) Werte für unerwünschte Ereignisse bis 30 Tage nach Behandlungsende				
UE = Unerwünschte Ereignisse				

Beide Analysen zeigen konsistente Ergebnisse. Etwa 45% der Patienten erlitten ein unerwünschtes Ereignis vom Grad 3-4, jedoch nur etwa 30% der Patienten erlitten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Die Therapie wurde insgesamt nur von ungefähr 8% der Patienten abgebrochen.

Eine weitere, ergänzende Analyse setzt sich mit unerwünschten Ereignissen bis 30 Tage nach Behandlungsende auseinander, die in einem vom Prüfarzt berichteten kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation stehen (Nebenwirkungen). Hierbei zeigt sich, dass ein großer Anteil der UE vom Grad 3-4 und der SUE in keinem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation steht.

Tabelle 4-88: Ergänzende Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse, die in einem vom Prüfarzt berichteten kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation stehen, bis 30 Tage nach Behandlungsende – weitere Untersuchungen

UE im Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Behandlungsende (Nebenwirkung)	CA209-205 Kohorte B (N=80)	CA209-205 Kohorte C[(a)] (N=58)	CA209-039[(a)] (N=15)	Nivolumab gepoolt (N=153)
Jegliche NW [n (%)]	73 (91,3)	37 (63,8)	13 (86,7)	123 (80,4)
NW Grad 3-4 [n (%)]	24 (30,0)	12 (20,7)	3 (20,0)	39 (25,5)
Schwerwiegende NW [n (%)]	5 (6,3)	9 (15,5)	3 (20,0)	17 (11,1)
Therapieabbruch wegen NW [n (%)]	5 (6,3)	5 (8,6)	2 (13,3)	12 (7,8)
CA209-205: Datenschnitt Juni 2016 CA209-039: Datenschnitt August 2015 (a) Patienten, die wie in Kohorte B behandelt wurden				
UE = Unerwünschte Ereignisse NW = Nebenwirkung				

Tabelle 4-89: Zusatzanalyse: Ergänzende Ergebnisse für Endpunkt Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse, die in einem vom Prüfarzt berichteten kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation stehen, bis 30 Tage nach Behandlungsende – weitere Untersuchungen (CA209-205 Kohorte C gesamt)

UE im Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Behandlungsende (Nebenwirkung)	**CA209-205 Kohorte C (N=100)**
Jegliche NW [n (%)]	68 (68,0)
NW Grad 3-4 [n (%)]	20 (20,0)
Schwerwiegende NW [n (%)]	18 (18,0)
Therapieabbruch wegen NW [n (%)]	8 (8,0)
CA209-205: Datenschnitt Juni 2016	
UE = Unerwünschte Ereignisse NW = Nebenwirkung	

Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie

Nicht zutreffend, da der Endpunkt in der Vergleichsstudie nicht berichtet wurde.

Historischer Vergleich

Nicht zutreffend, da keine Daten für zweckmäßige Vergleichstherapie vorliegen.

4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Subgruppenanalysen werden im Folgenden für die Endpunkte Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt. Es werden keine Subgruppenanalysen für ergänzend dargestellte Endpunkte sowie Zusatzanalysen durchgeführt.

Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von quantitativen Merkmalen

Alle Trennpunkte waren a priori festgelegt.

Zunächst werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) dargestellt.

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen

Subgruppe	Kenngröße	Nivolumab gepoolt (N=152)
Region		
USA/Kanada	N	81
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	9 (11,1)
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[(a)]	NA [NA; NA]
Europa	N	71
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	6 (8,5)
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[(a)]	NA [NA; NA]
Altersgruppe I		
< 65	N	146
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	15 (10,3)
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[(a)]	NA [NA; NA]
>= 65 und < 75	N	6
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	0
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[(a)]	NA [NA; NA]
>= 75	N	0
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	0
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[(a)]	NA [NA; NA]
Altersgruppe II		
< 30	N	50
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	5 (10,0)
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[(a)]	NA [21,13; NA]
>= 30 und < 45	N	53
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	4 (7,5)

Subgruppe	Kenngröße	Nivolumab gepoolt (N=152)
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[a]	NA [NA; NA]
>= 45 und < 60	N	39
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	5 (12,8)
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[a]	NA [NA; NA]
>= 60	N	10
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	1 (10,0)
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[a]	NA [6,54; NA]
Altersgruppe III		
< 60	N	142
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	14 (9,9)
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[a]	NA [NA; NA]
>= 60	N	10
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	1 (10,0)
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[a]	NA [6,54; NA]
Altersgruppe IV		
< 65	N	146
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	15 (10,3)
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[a]	NA [NA; NA]
>= 65	N	6
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	0
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[a]	NA [NA; NA]
Geschlecht		
männlich	N	91
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	10 (11,0)
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[a]	NA [NA; NA]
weiblich	N	61
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	5 (8,2)
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[a]	NA [21,13; NA]
Ethnie I		
weiß	N	133
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	12 (9,0)
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[a]	NA [NA; NA]
schwarz oder afroamerikanisch	N	8
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	2 (25,0)
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[a]	NA [5,39; NA]
asiatisch	N	4
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	0
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[a]	NA [NA; NA]
andere	N	7
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	1 (14,3)
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[a]	NA [15,31; NA]
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	N	62
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	6 (9,7)
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[a]	NA [NA; NA]
niemals	N	85
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	8 (9,4)
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[a]	NA [21,13; NA]
	N	5

Subgruppe	Kenngröße	Nivolumab gepoolt (N=152)
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	1 (20,0)
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[(a)]	NA [2,53; NA]
ECOG Performance Status		
0	N	74
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	3 (4,1)
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[(a)]	NA [NA; NA]
1	N	78
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	12 (15,4)
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[(a)]	NA [21,13; NA]
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
< 1 Jahr	N	42
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	3 (7,1)
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[(a)]	NA [NA; NA]
1- < 2 Jahre	N	61
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	8 (13,1)
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[(a)]	NA [21,13; NA]
>= 2 Jahre	N	49
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	4 (8,2)
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[(a)]	NA [NA; NA]
Anzahl vorheriger Therapielinien ohne präparative Regime		
<= 3	N	43
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	5 (11,6)
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[(a)]	NA [NA; NA]
4- 6	N	73
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	8 (11,0)
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[(a)]	NA [21,13; NA]
>= 7	N	36
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	2 (5,6)
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[(a)]	NA [NA; NA]
PD-L1 Status I		
< 1%	N	11
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	0
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[(a)]	NA [NA; NA]
>= 1%	N	96
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	12 (12,5)
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[(a)]	NA [NA; NA]
PD-L1 Status II		
< 5%	N	11
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	0
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[(a)]	NA [NA; NA]
>= 5%	N	96
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	12 (12,5)
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[(a)]	NA [NA; NA]
PD-L1 Status III		
< 10%	N	13
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	1 (7,7)
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[(a)]	NA [15,31; NA]
>= 10%	N	94
	Patienten mit Ereignis [n (%)]	11 (11,7)

Subgruppe	Kenngröße	Nivolumab gepoolt (N=152)
	Kaplan-Meier Schätzer [95% KI] (Monate)[(a)]	NA [NA; NA]
Datenschnitt April 2016 (a) Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis.		
NA = nicht berechenbar		

Aus den Subgruppenanalysen ergeben sich konsistente Effekte. Interaktionstests sind aufgrund des einarmigen Designs nicht sinnvoll möglich.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Rückgangsrate der B-Symptomatik) tabellarisch wiedergegeben. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt werden in diesem Dossier nur für die Studie CA209-205 dargestellt (N=138), da in der Studie CA209-039 keine Daten zu diesem Endpunkt berichtet werden.

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Rückgangsrate der B-Symptomatik) aus CA209-205 – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=138)			
	N	Anzahl der Patienten mit B-Symptomatik bei Baseline (n [n/N %])	Anzahl der Patienten mit komplettem B-Symptomatik Rückgang (nn [nn/n %])	Mediane Dauer bis zum Rückgang der B-Symptome (Monate)
Region				
USA/Kanada	67	13 (19,4)	13 (100,0)	1,91
Europa	71	19 (26,8)	15 (78,9)	1,87
Altersgruppe I				
< 65	132	30 (22,7)	26 (86,7)	1,89
>= 65 und < 75	6	2 (33,3)	2 (100,0)	1,87
>= 75	0	0	0	-
Altersgruppe II				
< 30	48	13 (27,1)	12 (92,3)	1,89
>= 30 und < 45	44	9 (20,5)	7 (77,8)	1,94
>= 45 und < 60	36	7 (19,4)	6 (85,7)	1,87
>= 60	10	3 (30,0)	3 (100,0)	1,87
Altersgruppe III				
< 60	128	29 (22,7)	25 (86,2)	1,91
>= 60	10	3 (30,0)	3 (100,0)	1,87
Altersgruppe IV				
< 65	132	30 (22,7)	26 (86,7)	1,89
>= 65	6	2 (33,3)	2 (100,0)	1,87
Geschlecht				
männlich	82	17 (20,7)	15 (88,2)	1,87
weiblich	56	15 (26,8)	13 (86,7)	1,91
Ethnie I				

Subgruppe	CA209-205 (N=138)			
	N	Anzahl der Patienten mit B-Symptomatik bei Baseline (n [n/N %])	Anzahl der Patienten mit komplettem B-Symptomatik Rückgang (nn [nn/n %])	Mediane Dauer bis zum Rückgang der B-Symptome (Monate)
weiß	121	28 (23,1)	25 (89,3)	1,91
schwarz oder afroamerikanisch	6	1 (16,7)	1 (100,0)	2,1
asiatisch	5	2 (40,0)	1 (50,0)	0,89
andere	6	1 (16,7)	1 (100,0)	1,87
Raucherstatus				
derzeitig/ehemalig	56	14 (25,0)	13 (92,9)	1,91
niemals	77	18 (23,4)	15 (83,3)	1,87
unbekannt	5	0	0	-
ECOG Performance Status				
0	68	12 (17,6)	11 (91,7)	1,87
1	70	20 (28,6)	17 (85,0)	1,91
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation				
< 1 Jahr	37	12 (32,4)	11 (91,7)	1,87
1- < 2 Jahre	56	12 (21,4)	10 (83,3)	2
>= 2 Jahre	45	8 (17,8)	7 (87,5)	1,87
Anzahl vorheriger Therapielinien ohne präparative Regime				
<= 3	41	7 (17,1)	4 (57,1)	1,87
4- 6	67	18 (26,9)	18 (100,0)	1,91
>= 7	30	7 (23,3)	6 (85,7)	1,87
PD-L1 Status I				
< 1%	10	4 (40,0)	4 (100,0)	1,87
>= 1%	91	18 (19,8)	15 (83,3)	1,91
PD-L1 Status II				
< 5%	10	4 (40,0)	4 (100,0)	1,87
>= 5%	91	18 (19,8)	15 (83,3)	1,91
PD-L1 Status III				
< 10%	10	4 (40,0)	4 (100,0)	1,87
>= 10%	91	18 (19,8)	15 (83,3)	1,91
Datenschnitt Juni 2016				

Aus den Subgruppenanalysen ergeben sich konsistente Effekte. Interaktionstests sind aufgrund des einarmigen Designs nicht sinnvoll möglich.

Nachstehend werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) tabellarisch wiedergegeben. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt werden in diesem Dossier nur für die Einzelstudie CA209-205 in Bezug auf die Zielpopulation dargestellt, da in den anderen Studien keine Daten zu diesem Endpunkt berichtet werden. Zu Beginn werden die Ergebnisse für die Symptomskala „Fatigue“ präsentiert.

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „Fatigue: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	19 (33,3%)
Europa	49	11 (22,4%)
Altersgruppe I		
<65	101	28 (27,7%)
>=65-<75	5	2 (40,0%)
>=75	0	
Altersgruppe II		
<30	38	10 (26,3%)
>=30-<45	36	10 (27,8%)
>=45-<60	23	6 (26,1%)
>=60	9	4 (44,4%)
Altersgruppe III		
<60	97	26 (26,8%)
>=60	9	4 (44,4%)
Altersgruppe IV		
<65	101	28 (27,7%)
>=65	5	2 (40,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	11 (26,8%)
männlich	65	19 (29,2%)
Ethnie I		
weiß	92	26 (28,3%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	0 (0,0%)
asiatisch	2	1 (50,0%)
andere	6	3 (50,0%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	13 (31,0%)
niemals	61	16 (26,2%)
unbekannt	3	1 (33,3%)
ECOG Performance Status		
0	52	18 (34,6%)
1	54	12 (22,2%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	14 (25,0%)
nicht vorhanden	47	15 (31,9%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	7 (25,0%)
1-<2 Jahre	45	10 (22,2%)
>=2 Jahre	33	13 (39,4%)
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	9 (25,0%)
6-12 Monate	21	3 (14,3%)

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
>=12 Monate	49	18 (36,7%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	22 (30,6%)
<1%	7	2 (28,6%)
Missing	27	6 (22,2%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	8 (29,6%)
Ja	79	22 (27,8%)
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	25 (32,1%)
>2	28	5 (17,9%)
Datenschnitt April 2016		

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „Fatigue: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	33 (57,9%)
Europa	49	37 (75,5%)
Altersgruppe I		
<65	101	67 (66,3%)
>=65-<75	5	3 (60,0%)
>=75	0	
Altersgruppe II		
<30	38	22 (57,9%)
>=30-<45	36	23 (63,9%)
>=45-<60	23	18 (78,3%)
>=60	9	7 (77,8%)
Altersgruppe III		
<60	97	63 (64,9%)
>=60	9	7 (77,8%)
Altersgruppe IV		
<65	101	67 (66,3%)
>=65	5	3 (60,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	29 (70,7%)
männlich	65	41 (63,1%)
Ethnie I		
weiß	92	62 (67,4%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	4 (66,7%)
asiatisch	2	1 (50,0%)
andere	6	3 (50,0%)
Raucherstatus		

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
derzeitig/ehemalig	42	32 (76,2%)
niemals	61	37 (60,7%)
unbekannt	3	1 (33,3%)
ECOG Performance Status		
0	52	30 (57,7%)
1	54	40 (74,1%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	38 (67,9%)
nicht vorhanden	47	30 (63,8%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	19 (67,9%)
1-<2 Jahre	45	31 (68,9%)
>=2 Jahre	33	20 (60,6%)
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	23 (63,9%)
6-12 Monate	21	17 (81,0%)
>=12 Monate	49	30 (61,2%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	47 (65,3%)
<1%	7	6 (85,7%)
Missing	27	17 (63,0%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	17 (63,0%)
Ja	79	53 (67,1%)
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	49 (62,8%)
>2	28	21 (75,0%)
Datenschnitt April 2016		

Als Nächstes folgen die Ergebnisse für die Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“.

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „Übelkeit und Erbrechen: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	13 (22,8%)
Europa	49	5 (10,2%)
Altersgruppe I		
<65	101	17 (16,8%)
>=65-<75	5	1 (20,0%)
>=75	0	-
Altersgruppe II		

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
<30	38	8 (21,1%)
>=30-<45	36	4 (11,1%)
>=45-<60	23	5 (21,7%)
>=60	9	1 (11,1%)
Altersgruppe III		
<60	97	17 (17,5%)
>=60	9	1 (11,1%)
Altersgruppe IV		
<65	101	17 (16,8%)
>=65	5	1 (20,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	5 (12,2%)
männlich	65	13 (20,0%)
Ethnie I		
weiß	92	13 (14,1%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	1 (16,7%)
asiatisch	2	1 (50,0%)
andere	6	3 (50,0%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	6 (14,3%)
niemals	61	11 (18,0%)
unbekannt	3	1 (33,3%)
ECOG Performance Status		
0	52	11 (21,2%)
1	54	7 (13,0%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	4 (7,1%)
nicht vorhanden	47	14 (29,8%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	3 (10,7%)
1-<2 Jahre	45	4 (8,9%)
>=2 Jahre	33	11 (33,3%)
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	9 (25,0%)
6-12 Monate	21	2 (9,5%)
>=12 Monate	49	7 (14,3%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	10 (13,9%)
<1%	7	3 (42,9%)
Missing	27	5 (18,5%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	6 (22,2%)
Ja	79	12 (15,2%)
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	11 (14,1%)
>2	28	7 (25,0%)
Datenschnitt April 2016		

Tabelle 4-95: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „Übelkeit und Erbrechen: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	11 (19,3%)
Europa	49	6 (12,2%)
Altersgruppe I		
<65	101	17 (16,8%)
>=65-<75	5	0 (0,0%)
>=75	0	-
Altersgruppe II		
<30	38	4 (10,5%)
>=30-<45	36	8 (22,2%)
>=45-<60	23	4 (17,4%)
>=60	9	1 (11,1%)
Altersgruppe III		
<60	97	16 (16,5%)
>=60	9	1 (11,1%)
Altersgruppe IV		
<65	101	17 (16,8%)
>=65	5	0 (0,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	5 (12,2%)
männlich	65	12 (18,5%)
Ethnie I		
weiß	92	14 (15,2%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	3 (50,0%)
asiatisch	2	0 (0,0%)
andere	6	0 (0,0%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	10 (23,8%)
niemals	61	7 (11,5%)
unbekannt	3	0 (0,0%)
ECOG Performance Status		
0	52	4 (7,7%)
1	54	13 (24,1%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	10 (17,9%)
nicht vorhanden	47	6 (12,8%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	5 (17,9%)
1-<2 Jahre	45	7 (15,6%)
>=2 Jahre	33	5 (15,2%)
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	6 (16,7%)
6-12 Monate	21	4 (19,0%)

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
>=12 Monate	49	7 (14,3%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	11 (15,3%)
<1%	7	3 (42,9%)
Missing	27	3 (11,1%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	3 (11,1%)
Ja	79	14 (17,7%)
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	12 (15,4%)
>2	28	5 (17,9%)
Datenschnitt April 2016		

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Symptomskala „Schmerz“ dargestellt.

Tabelle 4-96: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „Schmerz: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	19 (33,3%)
Europa	49	9 (18,4%)
Altersgruppe I		
<65	101	26 (25,7%)
>=65-<75	5	2 (40,0%)
>=75	0	-
Altersgruppe II		
<30	38	9 (23,7%)
>=30-<45	36	8 (22,2%)
>=45-<60	23	7 (30,4%)
>=60	9	4 (44,4%)
Altersgruppe III		
<60	97	24 (24,7%)
>=60	9	4 (44,4%)
Altersgruppe IV		
<65	101	26 (25,7%)
>=65	5	2 (40,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	10 (24,4%)
männlich	65	18 (27,7%)
Ethnie I		
weiß	92	23 (25,0%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	2 (33,3%)

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
asiatisch	2	1 (50,0%)
andere	6	2 (33,3%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	13 (31,0%)
niemals	61	14 (23,0%)
unbekannt	3	1 (33,3%)
ECOG Performance Status		
0	52	14 (26,9%)
1	54	14 (25,9%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	16 (28,6%)
nicht vorhanden	47	12 (25,5%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	4 (14,3%)
1-<2 Jahre	45	13 (28,9%)
>=2 Jahre	33	11 (33,3%)
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	8 (22,2%)
6-12 Monate	21	4 (19,0%)
>=12 Monate	49	16 (32,7%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	20 (27,8%)
<1%	7	2 (28,6%)
Missing	27	6 (22,2%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	8 (29,6%)
Ja	79	20 (25,3%)
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	18 (23,1%)
>2	28	10 (35,7%)
Datenschnitt April 2016		

Tabelle 4-97: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „Schmerz: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	29 (50,9%)
Europa	49	24 (49,0%)
Altersgruppe I		
<65	101	50 (49,5%)
>=65-<75	5	3 (60,0%)
>=75	0	-
Altersgruppe II		

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
<30	38	17 (44,7%)
>=30-<45	36	20 (55,6%)
>=45-<60	23	11 (47,8%)
>=60	9	5 (55,6%)
Altersgruppe III		
<60	97	48 (49,5%)
>=60	9	5 (55,6%)
Altersgruppe IV		
<65	101	50 (49,5%)
>=65	5	3 (60,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	19 (46,3%)
männlich	65	34 (52,3%)
Ethnie I		
weiß	92	46 (50,0%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	4 (66,7%)
asiatisch	2	2 (100,0%)
andere	6	1 (16,7%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	24 (57,1%)
niemals	61	29 (47,5%)
unbekannt	3	0 (0,0%)
ECOG Performance Status		
0	52	21 (40,4%)
1	54	32 (59,3%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	25 (44,6%)
nicht vorhanden	47	27 (57,4%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	14 (50,0%)
1-<2 Jahre	45	23 (51,1%)
>=2 Jahre	33	16 (48,5%)
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	19 (52,8%)
6-12 Monate	21	12 (57,1%)
>=12 Monate	49	22 (44,9%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	37 (51,4%)
<1%	7	5 (71,4%)
Missing	27	11 (40,7%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	14 (51,9%)
Ja	79	39 (49,4%)
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	37 (47,4%)
>2	28	16 (57,1%)
Datenschnitt April 2016		

Es folgen die Ergebnisse für die Symptomskala „Dyspnoe“.

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „Dyspnoe: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	8 (14,0%)
Europa	49	9 (18,4%)
Altersgruppe I		
<65	101	17 (16,8%)
>=65-<75	5	0 (0,0%)
>=75	0	-
Altersgruppe II		
<30	38	5 (13,2%)
>=30-<45	36	6 (16,7%)
>=45-<60	23	6 (26,1%)
>=60	9	0 (0,0%)
Altersgruppe III		
<60	97	17 (17,5%)
>=60	9	0 (0,0%)
Altersgruppe IV		
<65	101	17 (16,8%)
>=65	5	0 (0,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	10 (24,4%)
männlich	65	7 (10,8%)
Ethnie I		
weiß	92	16 (17,4%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	0 (0,0%)
asiatisch	2	1 (50,0%)
andere	6	0 (0,0%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	8 (19,0%)
niemals	61	8 (13,1%)
unbekannt	3	1 (33,3%)
ECOG Performance Status		
0	52	10 (19,2%)
1	54	7 (13,0%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	8 (14,3%)
nicht vorhanden	47	9 (19,1%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	4 (14,3%)
1-<2 Jahre	45	7 (15,6%)
>=2 Jahre	33	6 (18,2%)

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	5 (13,9%)
6-12 Monate	21	1 (4,8%)
>=12 Monate	49	11 (22,4%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	11 (15,3%)
<1%	7	1 (14,3%)
Missing	27	5 (18,5%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	4 (14,8%)
Ja	79	13 (16,5%)
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	12 (15,4%)
>2	28	5 (17,9%)
Datenschnitt April 2016		

Tabelle 4-99: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „Dyspnoe: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	17 (29,8%)
Europa	49	21 (42,9%)
Altersgruppe I		
<65	101	37 (36,6%)
>=65-<75	5	1 (20,0%)
>=75	0	-
Altersgruppe II		
<30	38	15 (39,5%)
>=30-<45	36	16 (44,4%)
>=45-<60	23	4 (17,4%)
>=60	9	3 (33,3%)
Altersgruppe III		
<60	97	35 (36,1%)
>=60	9	3 (33,3%)
Altersgruppe IV		
<65	101	37 (36,6%)
>=65	5	1 (20,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	15 (36,6%)
männlich	65	23 (35,4%)
Ethnie I		
weiß	92	30 (32,6%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	4 (66,7%)

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
asiatisch	2	1 (50,0%)
andere	6	3 (50,0%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	17 (40,5%)
niemals	61	21 (34,4%)
unbekannt	3	0 (0,0%)
ECOG Performance Status		
0	52	13 (25,0%)
1	54	25 (46,3%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	24 (42,9%)
nicht vorhanden	47	12 (25,5%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	11 (39,3%)
1-<2 Jahre	45	12 (26,7%)
>=2 Jahre	33	15 (45,5%)
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	16 (44,4%)
6-12 Monate	21	7 (33,3%)
>=12 Monate	49	15 (30,6%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	23 (31,9%)
<1%	7	4 (57,1%)
Missing	27	11 (40,7%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	8 (29,6%)
Ja	79	30 (38,0%)
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	30 (38,5%)
>2	28	8 (28,6%)
Datenschnitt April 2016		

Nachstehend werden die Ergebnisse für die Symptomskala „Schlaflosigkeit“ dargestellt.

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „Schlaflosigkeit: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	17 (29,8%)
Europa	49	13 (26,5%)
Altersgruppe I		
<65	101	30 (29,7%)

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
>=65-<75	5	0 (0,0%)
>=75	0	-
Altersgruppe II		
<30	38	11 (28,9%)
>=30-<45	36	7 (19,4%)
>=45-<60	23	10 (43,5%)
>=60	9	2 (22,2%)
Altersgruppe III		
<60	97	28 (28,9%)
>=60	9	2 (22,2%)
Altersgruppe IV		
<65	101	30 (29,7%)
>=65	5	0 (0,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	13 (31,7%)
männlich	65	17 (26,2%)
Ethnie I		
weiß	92	26 (28,3%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	1 (16,7%)
asiatisch	2	1 (50,0%)
andere	6	2 (33,3%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	11 (26,2%)
niemals	61	18 (29,5%)
unbekannt	3	1 (33,3%)
ECOG Performance Status		
0	52	21 (40,4%)
1	54	9 (16,7%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	15 (26,8%)
nicht vorhanden	47	13 (27,7%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	6 (21,4%)
1-<2 Jahre	45	12 (26,7%)
>=2 Jahre	33	12 (36,4%)
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	10 (27,8%)
6-12 Monate	21	4 (19,0%)
>=12 Monate	49	16 (32,7%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	22 (30,6%)
<1%	7	2 (28,6%)
Missing	27	6 (22,2%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	10 (37,0%)
Ja	79	20 (25,3%)

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	21 (26,9%)
>2	28	9 (32,1%)
Datenschnitt April 2016		

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „Schlaflosigkeit: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	25 (43,9%)
Europa	49	21 (42,9%)
Altersgruppe I		
<65	101	42 (41,6%)
>=65-<75	5	4 (80,0%)
>=75	0	-
Altersgruppe II		
<30	38	13 (34,2%)
>=30-<45	36	16 (44,4%)
>=45-<60	23	12 (52,2%)
>=60	9	5 (55,6%)
Altersgruppe III		
<60	97	41 (42,3%)
>=60	9	5 (55,6%)
Altersgruppe IV		
<65	101	42 (41,6%)
>=65	5	4 (80,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	19 (46,3%)
männlich	65	27 (41,5%)
Ethnie I		
weiß	92	39 (42,4%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	3 (50,0%)
asiatisch	2	0 (0,0%)
andere	6	4 (66,7%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	27 (64,3%)
niemals	61	18 (29,5%)
unbekannt	3	1 (33,3%)
ECOG Performance Status		
0	52	19 (36,5%)
1	54	27 (50,0%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	21 (37,5%)

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
nicht vorhanden	47	24 (51,1%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	10 (35,7%)
1-<2 Jahre	45	20 (44,4%)
>=2 Jahre	33	16 (48,5%)
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	15 (41,7%)
6-12 Monate	21	10 (47,6%)
>=12 Monate	49	21 (42,9%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	27 (37,5%)
<1%	7	6 (85,7%)
Missing	27	13 (48,1%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	12 (44,4%)
Ja	79	34 (43,0%)
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	33 (42,3%)
>2	28	13 (46,4%)
Datenschnitt April 2016		

Als Nächstes folgen die Ergebnisse für die Symptomskala „Appetitminderung“.

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „Appetitminderung: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	9 (15,8%)
Europa	49	6 (12,2%)
Altersgruppe I		
<65	101	14 (13,9%)
>=65-<75	5	1 (20,0%)
>=75	0	-
Altersgruppe II		
<30	38	4 (10,5%)
>=30-<45	36	6 (16,7%)
>=45-<60	23	3 (13,0%)
>=60	9	2 (22,2%)
Altersgruppe III		
<60	97	13 (13,4%)
>=60	9	2 (22,2%)
Altersgruppe IV		

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
<65	101	14 (13,9%)
>=65	5	1 (20,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	4 (9,8%)
männlich	65	11 (16,9%)
Ethnie I		
weiß	92	13 (14,1%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	1 (16,7%)
asiatisch	2	0 (0,0%)
andere	6	1 (16,7%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	7 (16,7%)
niemals	61	7 (11,5%)
unbekannt	3	1 (33,3%)
ECOG Performance Status		
0	52	7 (13,5%)
1	54	8 (14,8%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	8 (14,3%)
nicht vorhanden	47	7 (14,9%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	6 (21,4%)
1-<2 Jahre	45	4 (8,9%)
>=2 Jahre	33	5 (15,2%)
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	8 (22,2%)
6-12 Monate	21	0 (0,0%)
>=12 Monate	49	7 (14,3%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	8 (11,1%)
<1%	7	2 (28,6%)
Missing	27	5 (18,5%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	3 (11,1%)
Ja	79	12 (15,2%)
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	11 (14,1%)
>2	28	4 (14,3%)
Datenschnitt April 2016		

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „Appetitminderung: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	21 (36,8%)
Europa	49	21 (42,9%)
Altersgruppe I		
<65	101	39 (38,6%)
>=65-<75	5	3 (60,0%)
>=75	0	-
Altersgruppe II		
<30	38	18 (47,4%)
>=30-<45	36	10 (27,8%)
>=45-<60	23	9 (39,1%)
>=60	9	5 (55,6%)
Altersgruppe III		
<60	97	37 (38,1%)
>=60	9	5 (55,6%)
Altersgruppe IV		
<65	101	39 (38,6%)
>=65	5	3 (60,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	14 (34,1%)
männlich	65	28 (43,1%)
Ethnie I		
weiß	92	35 (38,0%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	3 (50,0%)
asiatisch	2	2 (100,0%)
andere	6	2 (33,3%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	20 (47,6%)
niemals	61	21 (34,4%)
unbekannt	3	1 (33,3%)
ECOG Performance Status		
0	52	16 (30,8%)
1	54	26 (48,1%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	23 (41,1%)
nicht vorhanden	47	18 (38,3%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	12 (42,9%)
1-<2 Jahre	45	14 (31,1%)
>=2 Jahre	33	16 (48,5%)
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	14 (38,9%)
6-12 Monate	21	9 (42,9%)

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
>=12 Monate	49	19 (38,8%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	29 (40,3%)
<1%	7	2 (28,6%)
Missing	27	11 (40,7%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	13 (48,1%)
Ja	79	29 (36,7%)
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	29 (37,2%)
>2	28	13 (46,4%)
Datenschnitt April 2016		

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Symptomskala „Obstipation“ dargestellt.

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „Obstipation: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	15 (26,3%)
Europa	49	14 (28,6%)
Altersgruppe I		
<65	101	28 (27,7%)
>=65-<75	5	1 (20,0%)
>=75	0	-
Altersgruppe II		
<30	38	8 (21,1%)
>=30-<45	36	7 (19,4%)
>=45-<60	23	11 (47,8%)
>=60	9	3 (33,3%)
Altersgruppe III		
<60	97	26 (26,8%)
>=60	9	3 (33,3%)
Altersgruppe IV		
<65	101	28 (27,7%)
>=65	5	1 (20,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	14 (34,1%)
männlich	65	15 (23,1%)
Ethnie I		
weiß	92	28 (30,4%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	0 (0,0%)

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
asiatisch	2	1 (50,0%)
andere	6	0 (0,0%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	11 (26,2%)
niemals	61	17 (27,9%)
unbekannt	3	1 (33,3%)
ECOG Performance Status		
0	52	13 (25,0%)
1	54	16 (29,6%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	12 (21,4%)
nicht vorhanden	47	16 (34,0%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	7 (25,0%)
1-<2 Jahre	45	13 (28,9%)
>=2 Jahre	33	9 (27,3%)
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	9 (25,0%)
6-12 Monate	21	2 (9,5%)
>=12 Monate	49	18 (36,7%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	18 (25,0%)
<1%	7	3 (42,9%)
Missing	27	8 (29,6%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	6 (22,2%)
Ja	79	23 (29,1%)
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	20 (25,6%)
>2	28	9 (32,1%)
Datenschnitt April 2016		

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „Obstipation: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	14 (24,6%)
Europa	49	6 (12,2%)
Altersgruppe I		
<65	101	19 (18,8%)
>=65-<75	5	1 (20,0%)
>=75	0	-
Altersgruppe II		

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
<30	38	5 (13,2%)
>=30-<45	36	9 (25,0%)
>=45-<60	23	4 (17,4%)
>=60	9	2 (22,2%)
Altersgruppe III		
<60	97	18 (18,6%)
>=60	9	2 (22,2%)
Altersgruppe IV		
<65	101	19 (18,8%)
>=65	5	1 (20,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	6 (14,6%)
männlich	65	14 (21,5%)
Ethnie I		
weiß	92	16 (17,4%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	2 (33,3%)
asiatisch	2	1 (50,0%)
andere	6	1 (16,7%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	8 (19,0%)
niemals	61	12 (19,7%)
unbekannt	3	0 (0,0%)
ECOG Performance Status		
0	52	6 (11,5%)
1	54	14 (25,9%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	15 (26,8%)
nicht vorhanden	47	5 (10,6%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	4 (14,3%)
1-<2 Jahre	45	12 (26,7%)
>=2 Jahre	33	4 (12,1%)
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	5 (13,9%)
6-12 Monate	21	5 (23,8%)
>=12 Monate	49	10 (20,4%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	14 (19,4%)
<1%	7	1 (14,3%)
Missing	27	5 (18,5%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	5 (18,5%)
Ja	79	15 (19,0%)
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	14 (17,9%)
>2	28	6 (21,4%)
Datenschnitt April 2016		

Es folgen die Ergebnisse für die Symptomskala „Diarrhoe“.

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „Diarrhoe: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	16 (28,1%)
Europa	49	11 (22,4%)
Altersgruppe I		
<65	101	26 (25,7%)
>=65-<75	5	1 (20,0%)
>=75	0	-
Altersgruppe II		
<30	38	11 (28,9%)
>=30-<45	36	7 (19,4%)
>=45-<60	23	8 (34,8%)
>=60	9	1 (11,1%)
Altersgruppe III		
<60	97	26 (26,8%)
>=60	9	1 (11,1%)
Altersgruppe IV		
<65	101	26 (25,7%)
>=65	5	1 (20,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	8 (19,5%)
männlich	65	19 (29,2%)
Ethnie I		
weiß	92	23 (25,0%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	1 (16,7%)
asiatisch	2	1 (50,0%)
andere	6	2 (33,3%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	11 (26,2%)
niemals	61	15 (24,6%)
unbekannt	3	1 (33,3%)
ECOG Performance Status		
0	52	17 (32,7%)
1	54	10 (18,5%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	13 (23,2%)
nicht vorhanden	47	14 (29,8%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	6 (21,4%)
1-<2 Jahre	45	10 (22,2%)
>=2 Jahre	33	11 (33,3%)

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	10 (27,8%)
6-12 Monate	21	1 (4,8%)
>=12 Monate	49	16 (32,7%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	18 (25,0%)
<1%	7	2 (28,6%)
Missing	27	7 (25,9%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	7 (25,9%)
Ja	79	20 (25,3%)
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	18 (23,1%)
>2	28	9 (32,1%)
Datenschnitt April 2016		

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „Diarrhoe: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	7 (12,3%)
Europa	49	8 (16,3%)
Altersgruppe I		
<65	101	14 (13,9%)
>=65-<75	5	1 (20,0%)
>=75	0	-
Altersgruppe II		
<30	38	6 (15,8%)
>=30-<45	36	4 (11,1%)
>=45-<60	23	2 (8,7%)
>=60	9	3 (33,3%)
Altersgruppe III		
<60	97	12 (12,4%)
>=60	9	3 (33,3%)
Altersgruppe IV		
<65	101	14 (13,9%)
>=65	5	1 (20,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	5 (12,2%)
männlich	65	10 (15,4%)
Ethnie I		
weiß	92	12 (13,0%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	0 (0,0%)

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
asiatisch	2	1 (50,0%)
andere	6	2 (33,3%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	6 (14,3%)
niemals	61	9 (14,8%)
unbekannt	3	0 (0,0%)
ECOG Performance Status		
0	52	5 (9,6%)
1	54	10 (18,5%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	12 (21,4%)
nicht vorhanden	47	3 (6,4%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	6 (21,4%)
1-<2 Jahre	45	3 (6,7%)
>=2 Jahre	33	6 (18,2%)
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	6 (16,7%)
6-12 Monate	21	2 (9,5%)
>=12 Monate	49	7 (14,3%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	10 (13,9%)
<1%	7	0 (0,0%)
Missing	27	5 (18,5%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	4 (14,8%)
Ja	79	11 (13,9%)
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	12 (15,4%)
>2	28	3 (10,7%)
Datenschnitt April 2016		

Abschließend werden die Ergebnisse für die Symptomskala „finanzielle Schwierigkeiten“ dargestellt.

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „finanzielle Schwierigkeiten: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	13 (22,8%)
Europa	49	12 (24,5%)
Altersgruppe I		

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
<65	101	25 (24,8%)
>=65-<75	5	0 (0,0%)
>=75	0	-
Altersgruppe II		
<30	38	10 (26,3%)
>=30-<45	36	9 (25,0%)
>=45-<60	23	4 (17,4%)
>=60	9	2 (22,2%)
Altersgruppe III		
<60	97	23 (23,7%)
>=60	9	2 (22,2%)
Altersgruppe IV		
<65	101	25 (24,8%)
>=65	5	0 (0,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	9 (22,0%)
männlich	65	16 (24,6%)
Ethnie I		
weiß	92	22 (23,9%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	2 (33,3%)
asiatisch	2	0 (0,0%)
andere	6	1 (16,7%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	16 (38,1%)
niemals	61	9 (14,8%)
unbekannt	3	0 (0,0%)
ECOG Performance Status		
0	52	10 (19,2%)
1	54	15 (27,8%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	15 (26,8%)
nicht vorhanden	47	9 (19,1%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	4 (14,3%)
1-<2 Jahre	45	10 (22,2%)
>=2 Jahre	33	11 (33,3%)
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	7 (19,4%)
6-12 Monate	21	5 (23,8%)
>=12 Monate	49	13 (26,5%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	17 (23,6%)
<1%	7	3 (42,9%)
Missing	27	5 (18,5%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	4 (14,8%)
Ja	79	21 (26,6%)

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	15 (19,2%)
>2	28	10 (35,7%)
Datenschnitt April 2016		

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30) aus CA209-205: „finanzielle Schwierigkeiten: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	27 (47,4%)
Europa	49	10 (20,4%)
Altersgruppe I		
<65	101	36 (35,6%)
>=65-<75	5	1 (20,0%)
>=75	0	-
Altersgruppe II		
<30	38	12 (31,6%)
>=30-<45	36	13 (36,1%)
>=45-<60	23	11 (47,8%)
>=60	9	1 (11,1%)
Altersgruppe III		
<60	97	36 (37,1%)
>=60	9	1 (11,1%)
Altersgruppe IV		
<65	101	36 (35,6%)
>=65	5	1 (20,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	14 (34,1%)
männlich	65	23 (35,4%)
Ethnie I		
weiß	92	32 (34,8%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	3 (50,0%)
asiatisch	2	0 (0,0%)
andere	6	2 (33,3%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	15 (35,7%)
niemals	61	20 (32,8%)
unbekannt	3	2 (66,7%)
ECOG Performance Status		
0	52	18 (34,6%)
1	54	19 (35,2%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	17 (30,4%)

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
nicht vorhanden	47	18 (38,3%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	11 (39,3%)
1-<2 Jahre	45	16 (35,6%)
>=2 Jahre	33	10 (30,3%)
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	12 (33,3%)
6-12 Monate	21	8 (38,1%)
>=12 Monate	49	17 (34,7%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	25 (34,7%)
<1%	7	1 (14,3%)
Missing	27	11 (40,7%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	16 (59,3%)
Ja	79	21 (26,6%)
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	30 (38,5%)
>2	28	7 (25,0%)
Datenschnitt April 2016		

Aus den Subgruppenanalysen ergeben sich konsistente Effekte. Interaktionstests sind aufgrund des einarmigen Designs nicht sinnvoll möglich.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 tabellarisch wiedergegeben. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt werden in diesem Dossier nur für die Einzelstudie CA209-205 in Bezug auf die Zielpopulation dargestellt, da in den anderen Studien keine Daten zu diesem Endpunkt berichtet werden. Zu Beginn werden die Ergebnisse für die Funktionsskala „physikalische Funktion“ präsentiert.

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205: „physikalische Funktion: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	10 (17,5%)
Europa	49	10 (20,4%)
Altersgruppe I		
<65	101	19 (18,8%)

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
>=65-<75	5	1 (20,0%)
>=75	0	-
Altersgruppe II		
<30	38	5 (13,2%)
>=30-<45	36	7 (19,4%)
>=45-<60	23	7 (30,4%)
>=60	9	1 (11,1%)
Altersgruppe III		
<60	97	19 (19,6%)
>=60	9	1 (11,1%)
Altersgruppe IV		
<65	101	19 (18,8%)
>=65	5	1 (20,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	6 (14,6%)
männlich	65	14 (21,5%)
Ethnie I		
weiß	92	19 (20,7%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	0 (0,0%)
asiatisch	2	1 (50,0%)
andere	6	0 (0,0%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	8 (19,0%)
niemals	61	12 (19,7%)
unbekannt	3	0 (0,0%)
ECOG Performance Status		
0	52	11 (21,2%)
1	54	9 (16,7%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	7 (12,5%)
nicht vorhanden	47	13 (27,7%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	6 (21,4%)
1-<2 Jahre	45	7 (15,6%)
>=2 Jahre	33	7 (21,2%)
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	6 (16,7%)
6-12 Monate	21	2 (9,5%)
>=12 Monate	49	12 (24,5%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	15 (20,8%)
<1%	7	3 (42,9%)
Missing	27	2 (7,4%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	8 (29,6%)
Ja	79	12 (15,2%)

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	16 (20,5%)
>2	28	4 (14,3%)
Datenschnitt April 2016		

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205: „physikalische Funktion: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	23 (40,4%)
Europa	49	26 (53,1%)
Altersgruppe I		
<65	101	46 (45,5%)
>=65-<75	5	3 (60,0%)
>=75	0	-
Altersgruppe II		
<30	38	16 (42,1%)
>=30-<45	36	16 (44,4%)
>=45-<60	23	10 (43,5%)
>=60	9	7 (77,8%)
Altersgruppe III		
<60	97	42 (43,3%)
>=60	9	7 (77,8%)
Altersgruppe IV		
<65	101	46 (45,5%)
>=65	5	3 (60,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	19 (46,3%)
männlich	65	30 (46,2%)
Ethnie I		
weiß	92	40 (43,5%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	5 (83,3%)
asiatisch	2	1 (50,0%)
andere	6	3 (50,0%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	22 (52,4%)
niemals	61	25 (41,0%)
unbekannt	3	2 (66,7%)
ECOG Performance Status		
0	52	21 (40,4%)
1	54	28 (51,9%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	27 (48,2%)

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
nicht vorhanden	47	20 (42,6%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	13 (46,4%)
1-<2 Jahre	45	20 (44,4%)
>=2 Jahre	33	16 (48,5%)
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	18 (50,0%)
6-12 Monate	21	9 (42,9%)
>=12 Monate	49	22 (44,9%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	31 (43,1%)
<1%	7	6 (85,7%)
Missing	27	12 (44,4%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	9 (33,3%)
Ja	79	40 (50,6%)
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	32 (41,0%)
>2	28	17 (60,7%)
Datenschnitt April 2016		

Als Nächstes folgen die Ergebnisse für die Funktionsskala „Rollenfunktion“

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205: „Rollenfunktion: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	21 (36,8%)
Europa	49	9 (18,4%)
Altersgruppe I		
<65	101	29 (28,7%)
>=65-<75	5	1 (20,0%)
>=75	0	-
Altersgruppe II		
<30	38	7 (18,4%)
>=30-<45	36	13 (36,1%)
>=45-<60	23	7 (30,4%)
>=60	9	3 (33,3%)
Altersgruppe III		
<60	97	27 (27,8%)
>=60	9	3 (33,3%)
Altersgruppe IV		

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
<65	101	29 (28,7%)
>=65	5	1 (20,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	15 (36,6%)
männlich	65	15 (23,1%)
Ethnie I		
weiß	92	26 (28,3%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	2 (33,3%)
asiatisch	2	1 (50,0%)
andere	6	1 (16,7%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	15 (35,7%)
niemals	61	15 (24,6%)
unbekannt	3	0 (0,0%)
ECOG Performance Status		
0	52	13 (25,0%)
1	54	17 (31,5%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	13 (23,2%)
nicht vorhanden	47	17 (36,2%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	5 (17,9%)
1-<2 Jahre	45	12 (26,7%)
>=2 Jahre	33	13 (39,4%)
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	6 (16,7%)
6-12 Monate	21	7 (33,3%)
>=12 Monate	49	17 (34,7%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	19 (26,4%)
<1%	7	3 (42,9%)
Missing	27	8 (29,6%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	7 (25,9%)
Ja	79	23 (29,1%)
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	22 (28,2%)
>2	28	8 (28,6%)
Datenschnitt April 2016		

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205: „Rollenfunktion: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	30 (52,6%)
Europa	49	27 (55,1%)
Altersgruppe I		
<65	101	53 (52,5%)
>=65-<75	5	4 (80,0%)
>=75	0	-
Altersgruppe II		
<30	38	22 (57,9%)
>=30-<45	36	17 (47,2%)
>=45-<60	23	12 (52,2%)
>=60	9	6 (66,7%)
Altersgruppe III		
<60	97	51 (52,6%)
>=60	9	6 (66,7%)
Altersgruppe IV		
<65	101	53 (52,5%)
>=65	5	4 (80,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	23 (56,1%)
männlich	65	34 (52,3%)
Ethnie I		
weiß	92	49 (53,3%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	4 (66,7%)
asiatisch	2	1 (50,0%)
andere	6	3 (50,0%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	26 (61,9%)
niemals	61	31 (50,8%)
unbekannt	3	0 (0,0%)
ECOG Performance Status		
0	52	20 (38,5%)
1	54	37 (68,5%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	32 (57,1%)
nicht vorhanden	47	22 (46,8%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	16 (57,1%)
1-<2 Jahre	45	23 (51,1%)
>=2 Jahre	33	18 (54,5%)
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	25 (69,4%)
6-12 Monate	21	10 (47,6%)

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
>=12 Monate	49	22 (44,9%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	40 (55,6%)
<1%	7	5 (71,4%)
Missing	27	12 (44,4%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	12 (44,4%)
Ja	79	45 (57,0%)
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	42 (53,8%)
>2	28	15 (53,6%)
Datenschnitt April 2016		

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Funktionsskala „emotionale Funktion“ dargestellt.

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205: „emotionale Funktion: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	13 (22,8%)
Europa	49	13 (26,5%)
Altersgruppe I		
<65	101	25 (24,8%)
>=65-<75	5	1 (20,0%)
>=75	0	-
Altersgruppe II		
<30	38	9 (23,7%)
>=30-<45	36	9 (25,0%)
>=45-<60	23	7 (30,4%)
>=60	9	1 (11,1%)
Altersgruppe III		
<60	97	25 (25,8%)
>=60	9	1 (11,1%)
Altersgruppe IV		
<65	101	25 (24,8%)
>=65	5	1 (20,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	10 (24,4%)
männlich	65	16 (24,6%)
Ethnie I		
weiß	92	24 (26,1%)

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
schwarz oder afroamerikanisch	6	0 (0,0%)
asiatisch	2	1 (50,0%)
andere	6	1 (16,7%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	13 (31,0%)
niemals	61	13 (21,3%)
unbekannt	3	0 (0,0%)
ECOG Performance Status		
0	52	15 (28,8%)
1	54	11 (20,4%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	13 (23,2%)
nicht vorhanden	47	12 (25,5%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	6 (21,4%)
1-<2 Jahre	45	10 (22,2%)
>=2 Jahre	33	10 (30,3%)
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	9 (25,0%)
6-12 Monate	21	3 (14,3%)
>=12 Monate	49	14 (28,6%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	23 (31,9%)
<1%	7	1 (14,3%)
Missing	27	2 (7,4%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	7 (25,9%)
Ja	79	19 (24,1%)
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	20 (25,6%)
>2	28	6 (21,4%)
Datenschnitt April 2016		

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205: „emotionale Funktion: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	18 (31,6%)
Europa	49	19 (38,8%)
Altersgruppe I		
<65	101	35 (34,7%)
>=65-<75	5	2 (40,0%)
>=75	0	-

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Altersgruppe II		
<30	38	14 (36,8%)
>=30-<45	36	11 (30,6%)
>=45-<60	23	7 (30,4%)
>=60	9	5 (55,6%)
Altersgruppe III		
<60	97	32 (33,0%)
>=60	9	5 (55,6%)
Altersgruppe IV		
<65	101	35 (34,7%)
>=65	5	2 (40,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	11 (26,8%)
männlich	65	26 (40,0%)
Ethnie I		
weiß	92	33 (35,9%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	1 (16,7%)
asiatisch	2	0 (0,0%)
andere	6	3 (50,0%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	16 (38,1%)
niemals	61	21 (34,4%)
unbekannt	3	0 (0,0%)
ECOG Performance Status		
0	52	15 (28,8%)
1	54	22 (40,7%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	20 (35,7%)
nicht vorhanden	47	17 (36,2%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	10 (35,7%)
1-<2 Jahre	45	18 (40,0%)
>=2 Jahre	33	9 (27,3%)
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	14 (38,9%)
6-12 Monate	21	9 (42,9%)
>=12 Monate	49	14 (28,6%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	24 (33,3%)
<1%	7	4 (57,1%)
Missing	27	9 (33,3%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	9 (33,3%)
Ja	79	28 (35,4%)
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	23 (29,5%)
>2	28	14 (50,0%)

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Datenschnitt April 2016		

Es folgen die Ergebnisse für die Funktionsskala „kognitive Funktion“.

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205: „kognitive Funktion: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	19 (33,3%)
Europa	49	16 (32,7%)
Altersgruppe I		
<65	101	32 (31,7%)
>=65-<75	5	3 (60,0%)
>=75	0	-
Altersgruppe II		
<30	38	11 (28,9%)
>=30-<45	36	12 (33,3%)
>=45-<60	23	8 (34,8%)
>=60	9	4 (44,4%)
Altersgruppe III		
<60	97	31 (32,0%)
>=60	9	4 (44,4%)
Altersgruppe IV		
<65	101	32 (31,7%)
>=65	5	3 (60,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	15 (36,6%)
männlich	65	20 (30,8%)
Ethnie I		
weiß	92	32 (34,8%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	0 (0,0%)
asiatisch	2	1 (50,0%)
andere	6	2 (33,3%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	15 (35,7%)
niemals	61	19 (31,1%)
unbekannt	3	1 (33,3%)
ECOG Performance Status		
0	52	14 (26,9%)
1	54	21 (38,9%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	17 (30,4%)
nicht vorhanden	47	17 (36,2%)

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	10 (35,7%)
1-<2 Jahre	45	12 (26,7%)
>=2 Jahre	33	13 (39,4%)
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	13 (36,1%)
6-12 Monate	21	7 (33,3%)
>=12 Monate	49	15 (30,6%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	22 (30,6%)
<1%	7	3 (42,9%)
Missing	27	10 (37,0%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	10 (37,0%)
Ja	79	25 (31,6%)
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	25 (32,1%)
>2	28	10 (35,7%)
Datenschnitt April 2016		

Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205: „kognitive Funktion: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	19 (33,3%)
Europa	49	8 (16,3%)
Altersgruppe I		
<65	101	25 (24,8%)
>=65-<75	5	2 (40,0%)
>=75	0	-
Altersgruppe II		
<30	38	7 (18,4%)
>=30-<45	36	10 (27,8%)
>=45-<60	23	5 (21,7%)
>=60	9	5 (55,6%)
Altersgruppe III		
<60	97	22 (22,7%)
>=60	9	5 (55,6%)
Altersgruppe IV		
<65	101	25 (24,8%)
>=65	5	2 (40,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	10 (24,4%)

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
männlich	65	17 (26,2%)
Ethnie I		
weiß	92	22 (23,9%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	3 (50,0%)
asiatisch	2	1 (50,0%)
andere	6	1 (16,7%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	11 (26,2%)
niemals	61	15 (24,6%)
unbekannt	3	1 (33,3%)
ECOG Performance Status		
0	52	11 (21,2%)
1	54	16 (29,6%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	16 (28,6%)
nicht vorhanden	47	10 (21,3%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	8 (28,6%)
1-<2 Jahre	45	13 (28,9%)
>=2 Jahre	33	6 (18,2%)
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	8 (22,2%)
6-12 Monate	21	4 (19,0%)
>=12 Monate	49	15 (30,6%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	19 (26,4%)
<1%	7	1 (14,3%)
Missing	27	7 (25,9%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	8 (29,6%)
Ja	79	19 (24,1%)
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	20 (25,6%)
>2	28	7 (25,0%)
Datenschnitt April 2016		

Nachstehend werden die Ergebnisse für die Funktionsskala „soziale Funktion“ dargestellt.

Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205: „soziale Funktion: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	22 (38,6%)
Europa	49	13 (26,5%)
Altersgruppe I		
<65	101	32 (31,7%)
>=65-<75	5	3 (60,0%)
>=75	0	-
Altersgruppe II		
<30	38	12 (31,6%)
>=30-<45	36	10 (27,8%)
>=45-<60	23	9 (39,1%)
>=60	9	4 (44,4%)
Altersgruppe III		
<60	97	31 (32,0%)
>=60	9	4 (44,4%)
Altersgruppe IV		
<65	101	32 (31,7%)
>=65	5	3 (60,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	12 (29,3%)
männlich	65	23 (35,4%)
Ethnie I		
weiß	92	32 (34,8%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	1 (16,7%)
asiatisch	2	0 (0,0%)
andere	6	2 (33,3%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	17 (40,5%)
niemals	61	18 (29,5%)
unbekannt	3	0 (0,0%)
ECOG Performance Status		
0	52	14 (26,9%)
1	54	21 (38,9%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	17 (30,4%)
nicht vorhanden	47	17 (36,2%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	11 (39,3%)
1-<2 Jahre	45	13 (28,9%)
>=2 Jahre	33	11 (33,3%)

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	12 (33,3%)
6-12 Monate	21	3 (14,3%)
>=12 Monate	49	20 (40,8%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	27 (37,5%)
<1%	7	3 (42,9%)
Missing	27	5 (18,5%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	10 (37,0%)
Ja	79	25 (31,6%)
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	28 (35,9%)
>2	28	7 (25,0%)
Datenschnitt April 2016		

Tabelle 4-119: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205: „soziale Funktion: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	30 (52,6%)
Europa	49	25 (51,0%)
Altersgruppe I		
<65	101	53 (52,5%)
>=65-<75	5	2 (40,0%)
>=75	0	-
Altersgruppe II		
<30	38	16 (42,1%)
>=30-<45	36	21 (58,3%)
>=45-<60	23	14 (60,9%)
>=60	9	4 (44,4%)
Altersgruppe III		
<60	97	51 (52,6%)
>=60	9	4 (44,4%)
Altersgruppe IV		
<65	101	53 (52,5%)
>=65	5	2 (40,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	20 (48,8%)
männlich	65	35 (53,8%)
Ethnie I		
weiß	92	46 (50,0%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	4 (66,7%)

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
asiatisch	2	2 (100,0%)
andere	6	3 (50,0%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	23 (54,8%)
niemals	61	31 (50,8%)
unbekannt	3	1 (33,3%)
ECOG Performance Status		
0	52	23 (44,2%)
1	54	32 (59,3%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	29 (51,8%)
nicht vorhanden	47	23 (48,9%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	13 (46,4%)
1-<2 Jahre	45	22 (48,9%)
>=2 Jahre	33	20 (60,6%)
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	21 (58,3%)
6-12 Monate	21	11 (52,4%)
>=12 Monate	49	23 (46,9%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	32 (44,4%)
<1%	7	5 (71,4%)
Missing	27	18 (66,7%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	12 (44,4%)
Ja	79	43 (54,4%)
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	36 (46,2%)
>2	28	19 (67,9%)
Datenschnitt April 2016		

Abschließend werden die Ergebnisse für die Funktionsskala „gesundheitlicher Status insgesamt“ dargestellt.

Tabelle 4-120: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205: „gesundheitlicher Status insgesamt: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	16 (28,1%)
Europa	49	6 (12,2%)
Altersgruppe I		

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
<65	101	21 (20,8%)
>=65-<75	5	1 (20,0%)
>=75	0	-
Altersgruppe II		
<30	38	9 (23,7%)
>=30-<45	36	5 (13,9%)
>=45-<60	23	7 (30,4%)
>=60	9	1 (11,1%)
Altersgruppe III		
<60	97	21 (21,6%)
>=60	9	1 (11,1%)
Altersgruppe IV		
<65	101	21 (20,8%)
>=65	5	1 (20,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	7 (17,1%)
männlich	65	15 (23,1%)
Ethnie I		
weiß	92	17 (18,5%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	1 (16,7%)
asiatisch	2	1 (50,0%)
andere	6	3 (50,0%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	9 (21,4%)
niemals	61	11 (18,0%)
unbekannt	3	2 (66,7%)
ECOG Performance Status		
0	52	11 (21,2%)
1	54	11 (20,4%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	7 (12,5%)
nicht vorhanden	47	15 (31,9%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	5 (17,9%)
1-<2 Jahre	45	9 (20,0%)
>=2 Jahre	33	8 (24,2%)
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	5 (13,9%)
6-12 Monate	21	4 (19,0%)
>=12 Monate	49	13 (26,5%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	18 (25,0%)
<1%	7	2 (28,6%)
Missing	27	2 (7,4%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	8 (29,6%)
Ja	79	14 (17,7%)

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	18 (23,1%)
>2	28	4 (14,3%)
Datenschnitt April 2016		

Tabelle 4-121: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-205: „gesundheitlicher Status insgesamt: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	30 (52,6%)
Europa	49	29 (59,2%)
Altersgruppe I		
<65	101	57 (56,4%)
>=65-<75	5	2 (40,0%)
>=75	0	-
Altersgruppe II		
<30	38	21 (55,3%)
>=30-<45	36	19 (52,8%)
>=45-<60	23	14 (60,9%)
>=60	9	5 (55,6%)
Altersgruppe III		
<60	97	54 (55,7%)
>=60	9	5 (55,6%)
Altersgruppe IV		
<65	101	57 (56,4%)
>=65	5	2 (40,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	26 (63,4%)
männlich	65	33 (50,8%)
Ethnie I		
weiß	92	51 (55,4%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	5 (83,3%)
asiatisch	2	1 (50,0%)
andere	6	2 (33,3%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	26 (61,9%)
niemals	61	32 (52,5%)
unbekannt	3	1 (33,3%)
ECOG Performance Status		
0	52	24 (46,2%)
1	54	35 (64,8%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	34 (60,7%)

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
nicht vorhanden	47	24 (51,1%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	16 (57,1%)
1-<2 Jahre	45	24 (53,3%)
>=2 Jahre	33	19 (57,6%)
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	24 (66,7%)
6-12 Monate	21	10 (47,6%)
>=12 Monate	49	25 (51,0%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	38 (52,8%)
<1%	7	6 (85,7%)
Missing	27	15 (55,6%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	13 (48,1%)
Ja	79	46 (58,2%)
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	41 (52,6%)
>2	28	18 (64,3%)
Datenschnitt April 2016		

Aus den Subgruppenanalysen ergeben sich konsistente Effekte. Interaktionstests aufgrund des einarmigen Designs sind nicht sinnvoll möglich.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt generische Lebensqualität gemäß dem EQ-5D-Fragebogen tabellarisch wiedergegeben. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt werden in diesem Dossier nur für die Einzelstudie CA209-205 in Bezug auf die Zielpopulation dargestellt, da in den anderen Studien keine Daten zu diesem Endpunkt berichtet werden. Zu Beginn werden die Ergebnisse für den EQ-5D Visuellen Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) präsentiert.

Tabelle 4-122: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D aus CA209-205: „EQ-5D-VAS: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	18 (31,6%)
Europa	49	13 (26,5%)
Altersgruppe I		
<65	101	29 (28,7%)
>=65-<75	5	2 (40,0%)

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
>=75	0	-
Altersgruppe II		
<30	38	7 (18,4%)
>=30-<45	36	11 (30,6%)
>=45-<60	23	9 (39,1%)
>=60	9	4 (44,4%)
Altersgruppe III		
<60	97	27 (27,8%)
>=60	9	4 (44,4%)
Altersgruppe IV		
<65	101	29 (28,7%)
>=65	5	2 (40,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	11 (26,8%)
männlich	65	20 (30,8%)
Ethnie I		
weiß	92	29 (31,5%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	0 (0,0%)
asiatisch	2	0 (0,0%)
andere	6	2 (33,3%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	14 (33,3%)
niemals	61	17 (27,9%)
unbekannt	3	0 (0,0%)
ECOG Performance Status		
0	52	15 (28,8%)
1	54	16 (29,6%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	16 (28,6%)
nicht vorhanden	47	15 (31,9%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	5 (17,9%)
1-<2 Jahre	45	17 (37,8%)
>=2 Jahre	33	9 (27,3%)
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	11 (30,6%)
6-12 Monate	21	2 (9,5%)
>=12 Monate	49	18 (36,7%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	19 (26,4%)
<1%	7	3 (42,9%)
Missing	27	9 (33,3%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	7 (25,9%)
Ja	79	24 (30,4%)
Anzahl Therapielinien vor ASCT		

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
<=2	78	25 (32,1%)
>2	28	6 (21,4%)
Datenschnitt April 2016		

Tabelle 4-123: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D aus CA209-205: „EQ-5D-VAS: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	27 (47,4%)
Europa	49	31 (63,3%)
Altersgruppe I		
<65	101	55 (54,5%)
>=65-<75	5	3 (60,0%)
>=75	0	-
Altersgruppe II		
<30	38	19 (50,0%)
>=30-<45	36	21 (58,3%)
>=45-<60	23	13 (56,5%)
>=60	9	5 (55,6%)
Altersgruppe III		
<60	97	53 (54,6%)
>=60	9	5 (55,6%)
Altersgruppe IV		
<65	101	55 (54,5%)
>=65	5	3 (60,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	23 (56,1%)
männlich	65	35 (53,8%)
Ethnie I		
weiß	92	50 (54,3%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	6 (100,0%)
asiatisch	2	0 (0,0%)
andere	6	2 (33,3%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	25 (59,5%)
niemals	61	32 (52,5%)
unbekannt	3	1 (33,3%)
ECOG Performance Status		
0	52	27 (51,9%)
1	54	31 (57,4%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	32 (57,1%)
nicht vorhanden	47	24 (51,1%)

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	16 (57,1%)
1-<2 Jahre	45	27 (60,0%)
>=2 Jahre	33	15 (45,5%)
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	21 (58,3%)
6-12 Monate	21	13 (61,9%)
>=12 Monate	49	24 (49,0%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	41 (56,9%)
<1%	7	5 (71,4%)
Missing	27	12 (44,4%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	13 (48,1%)
Ja	79	45 (57,0%)
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	41 (52,6%)
>2	28	17 (60,7%)
Datenschnitt April 2016		

Es folgen die Ergebnisse für den EQ-5D-Indexwert.

Tabelle 4-124: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D aus CA209-205: „EQ-5D-Indexwert: Verschlechterung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	22 (38,6%)
Europa	49	8 (16,3%)
Altersgruppe I		
<65	101	29 (28,7%)
>=65-<75	5	1 (20,0%)
>=75	0	-
Altersgruppe II		
<30	38	9 (23,7%)
>=30-<45	36	7 (19,4%)
>=45-<60	23	10 (43,5%)
>=60	9	4 (44,4%)
Altersgruppe III		
<60	97	26 (26,8%)
>=60	9	4 (44,4%)

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Altersgruppe IV		
<65	101	29 (28,7%)
>=65	5	1 (20,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	12 (29,3%)
männlich	65	18 (27,7%)
Ethnie I		
weiß	92	27 (29,3%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	1 (16,7%)
asiatisch	2	0 (0,0%)
andere	6	2 (33,3%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	14 (33,3%)
niemals	61	16 (26,2%)
unbekannt	3	0 (0,0%)
ECOG Performance Status		
0	52	13 (25,0%)
1	54	17 (31,5%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	15 (26,8%)
nicht vorhanden	47	14 (29,8%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	6 (21,4%)
1-<2 Jahre	45	14 (31,1%)
>=2 Jahre	33	10 (30,3%)
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	10 (27,8%)
6-12 Monate	21	1 (4,8%)
>=12 Monate	49	19 (38,8%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	23 (31,9%)
<1%	7	1 (14,3%)
Missing	27	6 (22,2%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	9 (33,3%)
Ja	79	21 (26,6%)
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	22 (28,2%)
>2	28	8 (28,6%)
Datenschnitt April 2016		

Tabelle 4-125: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt generische Lebensqualität gemäß EQ-5D aus CA209-205: „EQ-5D-Indexwert: Verbesserung“ – weitere Untersuchungen

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
Region I		
USA/Kanada	57	25 (43,9%)
Europa	49	26 (53,1%)
Altersgruppe I		
<65	101	48 (47,5%)
>=65-<75	5	3 (60,0%)
>=75	0	-
Altersgruppe II		
<30	38	17 (44,7%)
>=30-<45	36	16 (44,4%)
>=45-<60	23	14 (60,9%)
>=60	9	4 (44,4%)
Altersgruppe III		
<60	97	47 (48,5%)
>=60	9	4 (44,4%)
Altersgruppe IV		
<65	101	48 (47,5%)
>=65	5	3 (60,0%)
Geschlecht		
weiblich	41	19 (46,3%)
männlich	65	32 (49,2%)
Ethnie I		
weiß	92	44 (47,8%)
schwarz oder afroamerikanisch	6	4 (66,7%)
asiatisch	2	0 (0,0%)
andere	6	3 (50,0%)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	42	22 (52,4%)
niemals	61	28 (45,9%)
unbekannt	3	1 (33,3%)
ECOG Performance Status		
0	52	22 (42,3%)
1	54	29 (53,7%)
B-Symptome bei Erstdiagnose		
vorhanden	56	25 (44,6%)
nicht vorhanden	47	25 (53,2%)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
<1 Jahr	28	12 (42,9%)
1-<2 Jahre	45	25 (55,6%)
>=2 Jahre	33	14 (42,4%)
Zeit von letzter Transplantation bis erster Folgetherapie		
<6 Monate	36	17 (47,2%)
6-12 Monate	21	13 (61,9%)

Subgruppe	CA209-205 (N=106)	
	N	Anzahl der Patienten mit Ereignis (n [%])
>=12 Monate	49	21 (42,9%)
PD-L1 Status 1%		
>=1%	72	33 (45,8%)
<1%	7	5 (71,4%)
Missing	27	13 (48,1%)
Vorherige Strahlentherapie		
Nein	27	11 (40,7%)
Ja	79	40 (50,6%)
Anzahl Therapielinien vor ASCT		
<=2	78	33 (42,3%)
>2	28	18 (64,3%)
Datenschnitt April 2016		

Als Letztes werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit dargestellt.

Tabelle 4-126: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt jegliches unerwünschtes Ereignis bis 30 Tage nach Behandlungsende, Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress) – weitere Untersuchungen

Subgruppe	Nivolumab gepoolt (N=153)	
	n	Patienten mit Ereignissen [n (%)]
Region		
USA/Kanada	82	82 (100,0)
Europa	71	68 (95,8)
Altersgruppe I		
< 65	147	144 (98,0)
>= 65 und < 75	6	6 (100,0)
>= 75	0	-
Altersgruppe II		
< 30	51	50 (98,0)
>= 30 und < 45	53	53 (100,0)
>= 45 und < 60	39	37 (94,9)
>= 60	10	10 (100,0)
Altersgruppe III		
< 60	143	140 (97,9)
>= 60	10	10 (100,0)
Altersgruppe IV		
< 65	147	144 (98,0)
>= 65	6	6 (100,0)
Geschlecht		
männlich	92	91 (98,9)
weiblich	61	59 (96,7)
Ethnie I		

Subgruppe	Nivolumab gepoolt (N=153)	
	n	Patienten mit Ereignissen [n (%)]
weiß	133	131 (98,5)
schwarz oder afroamerikanisch	8	8 (100,0)
asiatisch	5	5 (100,0)
andere	7	6 (85,7)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	61	60 (98,4)
niemals	87	85 (97,7)
unbekannt	5	5 (100,0)
ECOG Performance Status		
0	75	73 (97,3)
1	78	77 (98,7)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
< 1 Jahr	43	43 (100,0)
1- < 2 Jahre	62	61 (98,4)
>= 2 Jahre	48	46 (95,8)
Anzahl vorheriger Therapielinien ohne präparative Regime		
<= 3	44	43 (97,7)
4- 6	74	73 (98,6)
>= 7	35	34 (97,1)
PD-L1 Status I		
< 1%	11	11 (100,0)
>= 1%	97	97 (100,0)
PD-L1 Status II		
< 5%	11	11 (100,0)
>= 5%	97	97 (100,0)
PD-L1 Status III		
< 10%	13	13 (100,0)
>= 10%	95	95 (100,0)
Datenschnitt Juni 2016		

Tabelle 4-127: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschtes Ereignis Grad 3-4 bis 30 Tage nach Behandlungsende, Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress) – weitere Untersuchungen

Subgruppe	Nivolumab gepoolt (N=153)	
	n	Patienten mit Ereignissen [n (%)]
Region		
USA/Kanada	82	39 (47,6)
Europa	71	30 (42,3)
Altersgruppe I		
< 65	147	66 (44,9)
>= 65 und < 75	6	3 (50,0)
>= 75	0	-
Altersgruppe II		

Subgruppe	Nivolumab gepoolt (N=153)	
	n	Patienten mit Ereignissen [n (%)]
< 30	51	26 (51,0)
>= 30 und < 45	53	25 (47,2)
>= 45 und < 60	39	12 (30,8)
>= 60	10	6 (60,0)
Altersgruppe III		
< 60	143	63 (44,1)
>= 60	10	6 (60,0)
Altersgruppe IV		
< 65	147	66 (44,9)
>= 65	6	3 (50,0)
Geschlecht		
männlich	92	46 (50,0)
weiblich	61	23 (37,7)
Ethnie I		
weiß	133	55 (41,4)
schwarz oder afroamerikanisch	8	4 (50,0)
asiatisch	5	5 (100,0)
andere	7	5 (71,4)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	61	27 (44,3)
niemals	87	39 (44,8)
unbekannt	5	3 (60,0)
ECOG Performance Status		
0	75	31 (41,3)
1	78	38 (48,7)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
< 1 Jahr	43	23 (53,5)
1- < 2 Jahre	62	26 (41,9)
>= 2 Jahre	48	20 (41,7)
Anzahl vorheriger Therapielinien ohne präparative Regime		
<= 3	44	19 (43,2)
4- 6	74	35 (47,3)
>= 7	35	15 (42,9)
PD-L1 Status I		
< 1%	11	2 (18,2)
>= 1%	97	49 (50,5)
PD-L1 Status II		
< 5%	11	2 (18,2)
>= 5%	97	49 (50,5)
PD-L1 Status III		
< 10%	13	4 (30,8)
>= 10%	95	47 (49,5)
Datenschnitt Juni 2016		

Tabelle 4-128: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis 30 Tage nach Behandlungsende, Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress) – weitere Untersuchungen

Subgruppe	**Nivolumab gepoolt (N=153)**	
	n	**Patienten mit Ereignissen [n (%)]**
Region		
USA/Kanada	82	25 (30,5)
Europa	71	22 (31,0)
Altersgruppe I		
< 65	147	45 (30,6)
>= 65 und < 75	6	2 (33,3)
>= 75	0	-
Altersgruppe II		
< 30	51	22 (43,1)
>= 30 und < 45	53	12 (22,6)
>= 45 und < 60	39	8 (20,5)
>= 60	10	5 (50,0)
Altersgruppe III		
< 60	143	42 (29,4)
>= 60	10	5 (50,0)
Altersgruppe IV		
< 65	147	45 (30,6)
>= 65	6	2 (33,3)
Geschlecht		
männlich	92	34 (37,0)
weiblich	61	13 (21,3)
Ethnie I		
weiß	133	35 (263)
schwarz oder afroamerikanisch	8	3 (37,5)
asiatisch	5	4 (80,0)
andere	7	5 (71,4)
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	61	17 (27,9)
niemals	87	29 (33,3)
unbekannt	5	1 (20,0)
ECOG Performance Status		
0	75	17 (22,7)
1	78	30 (38,5)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
< 1 Jahr	43	15 (34,9)
1- < 2 Jahre	62	20 (32,3)
>= 2 Jahre	48	12 (25,0)
Anzahl vorheriger Therapielinien ohne präparative Regime		
<= 3	44	14 (31,8)
4- 6	74	23 (31,1)
>= 7	35	10 (28,6)
PD-L1 Status I		

Subgruppe	Nivolumab gepoolt (N=153)	
	n	Patienten mit Ereignissen [n (%)]
< 1%	11	1 (9,1)
>= 1%	97	35 (36,1)
PD-L1 Status II		
< 5%	11	1 (9,1)
>= 5%	97	35 (36,1)
PD-L1 Status III		
< 10%	13	3 (23,1)
>= 10%	95	33 (34,7)
Datenschnitt Juni 2016		

Tabelle 4-129: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten bis 30 Tage nach Behandlungsende, Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress) – weitere Untersuchungen

Subgruppe	Nivolumab gepoolt (N=153)	
	n	Patienten mit Ereignissen [n (%)]
Region		
USA/Kanada	82	9 (11,0)
Europa	71	3 (4,2)
Altersgruppe I		
< 65	147	10 (6,8)
>= 65 und < 75	6	2 (33,3)
>= 75	0	-
Altersgruppe II		
< 30	51	3 (5,9)
>= 30 und < 45	53	7 (13,2)
>= 45 und < 60	39	0
>= 60	10	2 (20,0)
Altersgruppe III		
< 60	143	10 (7,0)
>= 60	10	2 (20,0)
Altersgruppe IV		
< 65	147	10 (6,8)
>= 65	6	2 (33,3)
Geschlecht		
männlich	92	9 (9,8)
weiblich	61	3 (4,9)
Ethnie I		
weiß	133	8 (6,0)
schwarz oder afroamerikanisch	8	2 (25,0)
asiatisch	5	2 (40,0)
andere	7	0
Raucherstatus		
derzeitig/ehemalig	61	4 (6,6)

Subgruppe	Nivolumab gepoolt (N=153)	
	n	Patienten mit Ereignissen [n (%)]
niemals	87	8 (9,2)
unbekannt	5	0
ECOG Performance Status		
0	75	5 (6,7)
1	78	7 (9,0)
Zeit von Erstdiagnose bis zur ersten Transplantation		
< 1 Jahr	43	3 (7,0)
1- < 2 Jahre	62	5 (8,1)
>= 2 Jahre	48	4 (8,3)
Anzahl vorheriger Therapielinien ohne präparative Regime		
<= 3	44	6 (13,6)
4- 6	74	2 (2,7)
>= 7	35	4 (11,4)
PD-L1 Status I		
< 1%	11	0
>= 1%	97	7 (7,2)
PD-L1 Status II		
< 5%	11	0
>= 5%	97	7 (7,2)
PD-L1 Status III		
< 10%	13	1 (7,7)
>= 10%	95	6 (6,3)
Datenschnitt Juni 2016		

Aus den Subgruppenanalysen ergeben sich konsistente Effekte. Interaktionstests sind aufgrund des einarmigen Designs nicht sinnvoll möglich.

Ergebnisse aus den Studien mit zweckmäßiger Vergleichstherapie

Nicht zutreffend, da Subgruppenanalysen in den Vergleichsstudien nicht berichtet wurden.

Historischer Vergleich

Nicht zutreffend, da keine Daten zu Subgruppenanalysen für die zweckmäßigen Vergleichstherapien vorliegen.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Für die Anwendung von Nivolumab bei erwachsenen Patienten mit cHL liegen die beiden Studien CA209-205 (Phase II, „Checkmate“) und CA209-039 (Phase I) vor. In diesen einarmigen Studien wurden insgesamt 195 Patienten in fortgeschrittener Therapiesituation nach ASCT und Brentuximab Vedotin eingeschlossen, von denen 152 Patienten in der selben Therapiesequenz behandelt wurden. Die Bewertung von Nivolumab erfolgte im Vergleich zu (2):

Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen:

- allogene Stammzelltransplantation

  oder

- HDCT gefolgt von ASCT (Hochdosischemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation)

Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung der Zulassung und unter Berücksichtigung der Vortherapien

Die Bewertung von Nivolumab erfolgte auf der Basis aktuelle klinischer Evidenz zu den in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen patientenrelevanten Endpunkten.

Der G-BA hat für die Therapie nach ASCT und Brentuximab Vedotin in Patientengruppen unterschieden, die für eine weitere SZT in Frage kommen bzw. nicht in Frage kommen. Eine verlässliche prädiktive Einteilung der Patienten in der relevanten Therapiesituation ist auch anhand von Kriterien wie Alter, Stadium oder Prognosescores nicht möglich. Deshalb wird für beide Patientengruppen der Zusatznutzen von Nivolumab jeweils anhand der Gesamtpopulation auf der Basis der einarmigen Studien CA209-205 und CA209-039 dargestellt. Um einen möglichst homogenen Patientenpool für die Ableitung des Zusatznutzens zu gewährleisten, wurden neben der Kohorte B der Studie CA209-205 auch diejenigen Patienten von Kohorte C der Studie CA209-205 sowie diejenigen Patienten der Studie CA209-039 in die gepoolte Analyse eingeschlossen, die wie in der Kohorte B behandelt wurden. Der Interim-02-Studienbericht vom 14.10.2016 der Studie CA209-205

enthält neben Analysen der Kohorte B zu aktualisierten Datenschnitten auch Analysen der gesamten Kohorte C, die im Dossier als Zusatzanalyse dargestellt werden. Diese Analysen werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen und somit auch nicht in dieser Zusammenfassung dargestellt.

Für Patienten, die nach ASCT und Brentuximab Vedotin für eine weitere SZT in Frage kommen, konnten in einer systematischen Literatursuche auf allen Evidenzstufen keine geeigneten Vergleichsdaten zur ZVT identifiziert werden (weder für die allogene SZT noch für die HDCT gefolgt von ASCT).

Für die Gruppe von Patienten, die nicht für eine weitere SZT in Frage kommen (Therapie nach Maßgabe des Arztes), wurde eine einarmige Studie zur ZVT von Cheah 2016 identifiziert und zum Nachweis des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Nivolumab ein historischer Vergleich durchgeführt.

Weder für Nivolumab noch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien konnte in systematischer Literatur- und Studiensuche Evidenz aus randomisierten, kontrollierten oder anderen vergleichenden Studien identifiziert werden. Entsprechend war kein adjustierter Vergleich möglich. Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass für die vom G-BA definierten beiden Therapiesituationen weitere Stammzelltransplantation bzw. Therapie nach Maßgabe des Arztes insgesamt nur sehr wenige Patienten behandelt werden (siehe Patientenzahlen Modul 3). Für einen historischen Vergleich wurden infragekommende Studien nur eingeschlossen, wenn ausreichende Daten zur Beurteilung der Patientenpopulation verfügbar waren, um das Verzerrungspotenzial des Vergleichs möglichst gering zu halten. Alle patientenrelevanten Endpunkte wurden für die Suchen und den Vergleich berücksichtigt, wobei nur für Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen, und nur für den Endpunkt Gesamtüberleben geeignete Vergleichsdaten identifiziert werden konnten. Für die anderen patientenrelevanten Endpunkte wurden die Studiendaten der Patienten unter Nivolumab nicht vergleichend dargestellt.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Im historischen Vergleich zeigte sich im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes mittels Cox-Regression ein Hazard Ratio von 0,25 mit einem 95%-Konfidenzintervall von [0,14; 0,46]. Damit wird das Sterberisiko durch Nivolumab um 75% gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes gesenkt.

Basierend auf den gepoolten Nivolumab Studien CA209-205 und CA209-039 konnte bisher keine mediane Überlebenszeit bestimmt werden. Für das 12-Monatsüberleben ergab sich eine geschätzte Überlebensrate von 92,1% mit einem 95%-KI von [86,0; 95,6] (siehe Tabelle 4-52).

Für Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen, konnte aufgrund fehlender Daten für die ZVT der Zusatznutzen nicht quantifiziert werden.

Zusatzanalyse 1: progressionsfreies Überleben (PFS, IRRC)

Die Zusatzanalyse zum PFS unterstützt die Analysen zum Gesamtüberleben. Das mediane progressionsfreie Überleben für Nivolumab gepoolt beträgt 12,65 Monate. Die PFS-Rate bei 12 Monaten beträgt 53,1% [42,3; 62,8]. Dabei erfolgte die Beurteilung durch ein zentrales unabhängiges Review Komitee. Ein historischer Vergleich erfolgte für den unterstützenden Endpunkt PFS zur Mortalität nicht.

Zusatzanalyse 2: objektive Ansprechrate (ORR), inkl. Dauer des Ansprechens (DOR)

Auch beim objektiven Ansprechen werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben bestätigt. Es zeigte sich ein objektives Ansprechen unter Nivolumab gepoolt bei 68,4% [60,4; 75,7] der Patienten. Davon zeigten 8,6% der Patienten ein komplettes Ansprechen. Der Median der Zeit mit vollständiger Remission kann noch nicht geschätzt werden, für partielle Remission besteht ein Median von 12,58 [8,74; NA] Monaten in der Therapiesituation nach ASCT und Brentuximab Vedotin. Dabei erfolgte die Beurteilung durch ein zentrales unabhängiges Review Komitee. Ein historischer Vergleich erfolgte für den unterstützenden Endpunkt ORR zur Mortalität nicht.

Morbidität

Rückgangsrate der B-Symptomatik

In den gepoolten Patienten der Studie CA209-205 erfolgte bei den 32 Patienten, die bei Baseline-Erhebung eine B-Symptomatik aufwiesen, bei 28 Patienten (87,5%; 95%-KI: [71,0; 96,5]) im weiteren Studienverlauf ein kompletter Rückgang der B-Symptome. Dies entspricht einer patientenrelevanten Verbesserung durch Nivolumab. In der Studie CA209-039 waren B-Symptome nicht erfasst worden.

Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30

Daten aus dem EORTC QLQ-C30 liegen nur für die Studie CA209-205 vor. Es zeigt sich, dass es unter Nivolumab deutlich häufiger zu nicht nur statistisch signifikanten, sondern auch klinisch relevanten Verbesserungen bei Symptomskalen kommt als zu Verschlechterungen. Die grafisch dargestellten Zeitverläufe unterstützen diese Analysen. Insgesamt unterstützten diese Morbiditätsdaten aus dem EORTC QLQ-C30 die Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Hodgkin-Lymphom, wenngleich formal aufgrund der Einarmigkeit und fehlender Vergleichsdaten kein Nachweis eines Zusatznutzens möglich ist. Für die definierten Vergleichstherapien konnten keine berichteten Daten identifiziert werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Auch bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 zeigt sich, dass es im Zeitverlauf unter Nivolumab deutlich häufiger zu nicht nur statistisch signifikanten, sondern auch klinisch relevanten Verbesserungen kommt als zu Verschlechterungen. Die grafisch dargestellten Zeitverläufe unterstützen diese Analysen. Insgesamt unterstützten die Lebensqualitätsdaten damit die Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Hodgkin-Lymphom, wenngleich formal aufgrund der Einarmigkeit und fehlender Vergleichsdaten kein Nachweis eines Zusatznutzens möglich ist.

Lebensqualität gemäß EQ-5D

Daten aus dem EQ-5D liegen nur für die Studie CA209-205 vor. Es zeigt sich, dass es unter Nivolumab im Zeitverlauf deutlich häufiger zu statistisch signifikanten und auch klinisch relevanten Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kommt als zu Verschlechterungen. Die grafisch dargestellten Zeitverläufe unterstützen diese Analysen. Damit werden zum EORTC QLQ-C30 konsistent auch im generischen EQ-5D Verbesserungen unter Nivolumab nachgewiesen. Insgesamt unterstützen die Lebensqualitätsdaten damit die Ableitung des Zusatznutzens von Nivolumab bei Hodgkin-Lymphom, wenngleich formal aufgrund der Einarmigkeit und fehlender Vergleichsdaten kein Nachweis eines Zusatznutzens möglich ist.

Verträglichkeit

In den gepoolten Patientendaten mit Nivolumab zeigten sich UEs mit Grad 3-4 bei 45,1% der Patienten. Schwerwiegende UEs traten bei 30,7% der Patienten auf. Bei 7,8% der Patienten erfolgte ein Therapieabbruch aufgrund von UEs. Die Analyse ohne Berücksichtigung des Krankheitsprogress zeigte dazu ähnliche Werte (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.6). Die Raten der UEs sind vor dem Hintergrund der stabilen bis verbesserten Lebensqualität der Patienten sowie Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte zu bewerten. Zudem sind viele der UEs ohne kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation aufgetreten. Für die definierten Vergleichstherapien konnten keine geeigneten berichteten Daten zur Verträglichkeit identifiziert werden.

Sensitivitäts- und Zusatzanalysen

Es zeigen sich durchgehend konsistente Ergebnisse in den als Sensitivitätsanalysen und Zusatzanalysen dargestellten Daten (siehe Abschnitte 4.3.2.3.3.1 bis 4.3.2.3.3.6).

Subgruppenanalysen

Es wurden deskriptive Subgruppenanalysen für die Endpunkte Mortalität, Rückgangsrate der B-Symptomatik, Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt. Für ergänzend dargestellte Endpunkte werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Subgruppenanalysen werden nur für die gepoolten Daten von Nivolumab dargestellt. Aus den Subgruppenanalysen ergeben sich, soweit beurteilbar, konsistente Effekte. Interaktionstests sind aufgrund des einarmigen Designs nicht sinnvoll möglich.

Für die definierten Vergleichstherapien konnten keine geeigneten berichteten Daten oder Subgruppenanalysen identifiziert werden.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zu den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien (allogene Stammzelltransplantation, HDCT

gefolgt von ASCT und Therapie nach Maßgabe des Arztes; siehe Abschnitt 4.2.1) lagen zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung keine Daten aus randomisierten oder direkt vergleichenden Studien vor. Die Gesamtpopulation der mit Nivolumab behandelten Patienten wurde auf der Basis der gepoolten Patientendaten der einarmigen Studie CA209-205 (Kohorte B und Teil von Kohorte C wie in Kohorte B behandelt) und dem Teil der einarmigen Studie CA209-039, , der wie in Kohorte B der Studie CA209-205 behandelt wurde, dargestellt. In der mehrfach vorbehandelten Therapiesituation nach ASCT und Brentuximab Vedotin ließen sich nur für die Population von Patienten, die nicht für eine weitere Stammzelltansplantation in Frage kommen, überhaupt geeignete Vergleichsdaten identifizieren. Basierend hierauf wurde zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes ein historischer (nicht-adjustierter) Vergleich durchgeführt. Die Grundlage des historischen Vergleichs bilden die in Tabelle 4-31 genannten Studien.

Gemäß § 11 des 2. Kapitels der Verfahrensordnung des G-BA handelt es sich bei den beiden einarmigen Interventionsstudien CA209-205 und CA209-039 um Studien des Evidenzlevels IV. Die für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien sind retrospektive Studien, die ebenfalls dem Evidenzlevel IV zugeordnet werden.

Studienqualität

CA209-205 und CA209-039

Die Studien CA209-205 und CA209-039 sind einarmige prospektive multizentrische Interventionsstudien, die die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach einer ASCT und Brentuximab Vedotin untersuchen.

Beide Studien wurden entsprechend der Vorgaben von ICH/GCP durchgeführt. Zur Sicherung einer hohen Datenqualität und -validität in den Studien wurden die erhobenen Patientendaten während der gesamten Studiendauer kontinuierlich monitoriert. Ferner wurden Audits und eine Inspektion durchgeführt. Die Beurteilung der Tumorbefunde in CA209-205 zur Erhebung von Wirksamkeitsendpunkten erfolgte durch ein verblindetes und unabhängiges Komitee.

Bedingt durch das Studiendesign wurde das Verzerrungspotenzial weder auf Studien- noch auf Endpunktebene beurteilt. Aus den Studiendokumenten gingen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hervor. Zu allen im SAP und Studienprotokoll a priori geplanten Analysen wurden in den Studienberichten Ergebnisse entsprechend der Verfügbarkeit zum jeweiligen Datenschnitt präsentiert. Auch sonstige Aspekte, die die Aussagekraft der Studiendaten beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert.

Studie zur ZVT „Therapie nach Maßgabe des Arztes“, Cheah 2016

Die Studie Cheah 2016 (31) ist eine retrospektive, monozentrische Studie mit Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom, die Brentuximab Vedotin nicht als Frontline-Therapie, jedoch als Heilungsversuch erhalten haben und bei denen es zu einer Krankheitsprogression kam. Die Daten basieren auf den elektronischen Aufzeichnungen der Datenbank des MD Anderson Cancer Center (MDACC). Bedingt durch das Studiendesign ist die Beurteilung des Tumorbefundes durch den Investigator nicht mit der eines unabhängigen Kommittees vergleichbar. Für den Endpunkt Gesamtüberleben besteht jedoch keine entsprechende Verzerrung. Die Analysen sind designbedingt retrospektiv und entsprechend nicht prädefiniert. Die Population ist ausreichend genau beschrieben, um die Übertragbarkeit der Population beurteilen zu können. Sonstige Aspekte, die die Aussagekraft der Studiendaten beeinflussen könnten, wurden nicht identifiziert.

Historischer Vergleich

Ein Vergleich basierend auf einarmigen Studien ist methodenbedingt potenziell hoch verzerrt (3). Die eingeschlossenen Populationen sind jedoch ausreichend gut charakterisiert und angesichts der späten Therapielinie und sehr geringen Patientenzahl (siehe Darstellung in Modul 3) vergleichbar, so dass mit geringer Ergebnissicherheit vergleichend Aussagen möglich sind, wenn große Effekte bestehen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*

- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Zusammenführung der Ergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens

Die in den Studien CA209-205, CA209-039 sowie der Studie zur ZVT Cheah 2016 für erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach einer ASCT und Brentuximab Vedotin betrachteten Endpunkte sind alle valide und patientenrelevant. Die Aussagekraft der vergleichenden Nachweise ist methodenbedingt gering, wobei die sehr geringe Patientenzahl in dieser mehrfach vortherapierten Therapiesituation zu berücksichtigen ist. Aufgrund der Eigenschaften der Studien (Abschnitt 4.4.1) und der Ergebnisse ist die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens folgendermaßen zu klassifizieren:

- Für Endpunkte mit niedrigem und hohem Verzerrungspotenzial als Anhaltspunkt aufgrund der Limitationen des historischen Vergleichs

In Tabelle 4-130 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab für die betrachteten Endpunkte im Detail dargestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses gemäß AM-NutzenV werden für die einzelnen Endpunkte wie folgt bewertet:

Tabelle 4-130: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt **weitere Untersuchungen**	**Nivolumab[1] bzw. Nivolumab vs. ZVT** **Effektschätzer [95 %-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutens**
Verlängerung des Überlebens (Mortalität)		
Gesamtüberleben (OS) N=152	Nivolumab: 6-Monats-Überlebensrate: 95,3% [90,5; 97,7] 12-Monats-Überlebensrate: 92,1% [86,0; 95,6] Mediane Überlebenszeit (Monate): NA [NA; NA][2] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß nicht quantifizierbar
Gesamtüberleben (OS) N=152	Nivolumab vs. Therapie nach Maßgabe des Arztes: HR = 0,25 [0,14; 0,46] p < 0,001 Mediane Überlebenszeit (Monate)[2]: NA [NA; NA] vs. 25,2 [14,8; 47,7] Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen: Ausmaß nicht quantifizierbar, mindestens aber beträchtlich
Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)		
Rückgangsrate der B-Symptomatik[3]		
Rückgangsrate der B-Symptomatik N=32	Nivolumab: n = 28 (87,5%); [95 %-KI] = [71,0%; 96,5%] Dauer bis zum kompletten Rückgang: Median 1,89 Monate Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen nicht quantifizierbar
Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30		
EORTC QLQ-C30 N=106	**Patienten mit Ereignis klinisch relevanter Verschlechterung bzw. Verbesserung n (%)[4]** Nivolumab: Fatigue 30 (28,3%); 70 (66,0%) Übelkeit und Erbrechen 18 (17,0%); 17 (16,0%) Schmerz 28 (26,4%); 53 (50,0%) Dyspnoe 17 (16,0%); 38 (35,8%) Schlaflosigkeit 30 (28,3%); 46 (43,4%) Appetitminderung 15 (14,2%); 42 (39,6%) Obstipation 29 (27,4%); 20 (18,9%) Diarrhoe 27 (25,5%); 15 (14,2%) finanzielle Schwierigkeiten 25 (23,6%); 37 (34,9%)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen[5]

Endpunkt **weitere Untersuchungen**	**Nivolumab[1] bzw. Nivolumab vs. ZVT** **Effektschätzer [95 %-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit der Aussage**	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutens**
Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität EORTC QLQ-C30		
EORTC QLQ-C30 N=106	**Patienten mit Ereignis klinisch relevanter Verschlechterung bzw. Verbesserung n (%)[4]** Nivolumab: physikalische Funktion 20 (18,9%); 49 (46,2%) Rollenfunktion 30 (28,3%); 57 (53,8%) emotionale Funktion 26 (24,5%); 37 (34,9%) kognitive Funktion 35 (33,0%); 27 (25,5%) soziale Funktion 35 (33,0%); 55 (51,9%) gesundheitlicher Status insgesamt 22 (20,8%); 59 (55,7%)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen[5]
Verbesserung der generischen Lebensqualität EQ-5D		
EQ-5D-VAS N=106	**Patienten mit Ereignis klinisch relevanter Verschlechterung bzw. Verbesserung n (%)[4]** Nivolumab: 31 (29,2%) 58 (54,7%)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen[5]
EQ-5D-Indexwert N=106	**Patienten mit Ereignis klinisch relevanter Verschlechterung bzw. Verbesserung n (%)[4]** Nivolumab: 30 (28,3%) 51 (48,1%)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen[5]
Verbesserung der Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse (UE) – Analyse aller erfassten UE		
Jegliches UE N=153	**Nivolumab:** **n (%)** 150 (98,0%)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
UE Grad 3-4[6] N=153	**Nivolumab:** **n (%)** 69 (45,1%)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Schwerwiegende UE (SUE) N=153	**Nivolumab:** **n (%)** 47 (30,7%)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Therapieabbruch wegen UE N=153	**Nivolumab:** **n (%)** 12 (7,8%)	Zusatznutzen nicht nachgewiesen

Endpunkt weitere Untersuchungen	Nivolumab(1) bzw. Nivolumab vs. ZVT Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutens

ASCT = Autologe Stammzelltransplantation; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HDCT = Hochdosischemotherapie; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; NA = nicht berechenbar; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = Visuelle Analogskala; ZVT = zweckmäßige Vergleichstherapie

(1) Daten nur zu Nivolumab, wenn keine geeigneten Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert werden konnten

(2) Kaplan-Meier Schätzer der medianen Zeit bis zum Ereignis. Zwei-seitige Konfidenzintervalle wurden nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet (log-log Transformation).

(3) Anteil der Patienten mit Lymphom-assoziierter B-Symptomatik bei Baseline, welche einen kompletten Rückgang aller B-Symptome zu jeglicher Zeit während der Behandlungsdauer erreicht haben (nur Studie CA209-205)

(4) Als Response-Kriterium wurde für den EORTC QLQ-C30 für alle Einzelskalen 10 verwendet, beim EQ-5D-VAS wurden 7 mm und für den EQ-5D-Indexwert 0,08 Einheiten verwendet.

(5) Statistisch und klinisch relevanter Nutzen für Nivolumab. Im Zeitverlauf mit Nivolumab teilweise signifikante Verbesserungen zum Ausgangswert bei Studienbeginn, sowie für die meisten Skalen in der Responderanalyse, wenn bei mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung als eine klinisch relevante Verschlechterung vorliegt. Aufgrund fehlender Vergleichsdaten der ZVT lässt sich insgesamt formal kein Zusatznutzen ableiten.

(6) Berücksichtigung des Ereignisses mit dem höchsten Schweregrad; Ausnahme bilden die Patienten, die als höchsten Schweregrad ein UE mit Grad 5 hatten. Lag zuvor für dieses UE ein Grad 3 oder 4 vor, so wurde dieser Patient als Patient mit UE mit Grad 3 oder 4 berücksichtigt. Lag zuvor oder zudem kein UE mit Grad 3 oder 4 vor, wurde dieser Patient als frei von UE mit Grad 3-4 klassifiziert.

Ableitung des Zusatznutzens für Patienten nach ASCT und Brentuximab Vedotin, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen

Der G-BA hat eine Teilpopulation definiert, die Patienten umfasst, die nach ASCT und Brentuximab Vedotin für eine weitere SZT in Frage kommen. Für diese kleine Gruppe von Patienten (siehe Modul 3) bestimmte der G-BA als ZVT entweder allogene Stammzelltransplantation oder HDCT gefolgt von ASCT. Eine verlässliche prädiktive Einteilung der Patienten ist auch anhand von Kriterien wie Alter, Stadium oder Prognosescores in der relevanten Therapiesituation nicht möglich. Für Patienten, die nach ASCT und Brentuximab Vedotin für eine weitere SZT in Frage kommen, konnten in einer systematischen Literatursuche auf allen Evidenzstufen keine geeigneten Vergleichsdaten identifiziert werden (weder für die allogene SZT noch für die HDCT mit anschließender autologer SZT). Deshalb ist kein Vergleich der einarmigen Studiendaten von Nivolumab in dieser Population möglich. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist entsprechend wegen fehlender wissenschaftlicher Datengrundlage zu den Vergleichsdaten formal nicht quantifizierbar.

Zwar sind die Effektivität und Verträglichkeit der SZT bei cHL grundsätzlich gut belegt, für die Ergebnisse der „weiteren Stammzelltransplantation“ in der relevanten mehrfach vortherapierten Therapiesituation nach ASCT und Brentuximab Vedotin konnten jedoch keine belastbaren Daten identifiziert werden. Es ist jedoch zu erwarten, dass Effektivität und Verträglichkeit nach multiplen Vorbehandlungen ungünstiger als bei Ersttransplantation sind. Deshalb wird, vor allem basierend auf den hohen Überlebensraten unter Nivolumab von 95,3% (6-Monats-Überlebensrate) und 92,1% (12-Monats-Überlebensrate), von einem Zusatznutzen ausgegangen, dessen Ausmaß jedoch nicht quantifiziert werden kann. Die Daten zur allgemeinen gesundheitsbezogenen und zur krankheitsspezifischen Lebensqualität zeigen, dass es im Therapieverlauf mit Nivolumab bei cHL nicht nur zu statistisch signifikanten, sondern auch klinisch relevanten Verbesserungen für viele Endpunkte kommt (siehe auch folgender Absatz). Dies ist insbesondere im Kontext einer progredienten Erkrankung mit einhergehender Verschlechterung der Morbidität und Lebensqualität ein patientenrelevanter Nutzen. Insgesamt unterstützten somit die Lebensqualitätsdaten den Zusatznutzen von Nivolumab bei Hodgkin-Lymphom. **In der Gesamtschau ergibt sich für Nivolumab für Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist entsprechend wegen fehlender wissenschaftlicher Datengrundlage zu den Vergleichsdaten nicht formal quantifizierbar. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials wegen fehlender Vergleichsdaten wird die Ergebnissicherheit als Anhaltspunkt eingestuft.**

Ableitung des Zusatznutzens für Patienten nach ASCT und Brentuximab Vedotin, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen (Therapie nach Maßgabe des Arztes)

Verlängerung des Überlebens (Mortalität)

Der historische Vergleich zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes der gepoolten Patienten aus den Studien CA209-205 und CA209-039, die in bzw. wie in Kohorte B behandelt wurden, zeigt einen hochsignifikanten Unterschied zu Gunsten von Nivolumab ($p < 0,001$): HR Nivolumab vs. ZVT: HR 0,25 (95%-KI: [0,14; 0,46]). Damit wurde das Sterberisiko durch Nivolumab um 75% gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes gesenkt. Die mediane Überlebenszeit war in der Nivolumab-Gruppe noch nicht erreicht (95%-KI: [NA; NA]) und betrug 25,2 Monate (95%-KI: [14,8; 47,7]) für die Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Die 1-Jahres-Überlebensrate für Nivolumab betrug 92,1%. Zudem bestätigen sich die vorteilhaften Daten von Nivolumab sowohl bei den ergänzend dargestellten Endpunkten progressionsfreies Überleben (PFS-Rate 12-Monate: 53,1% [42,3; 62,8]) als auch bei der objektiven Ansprechrate (ORR: 68,4% [60,4; 75,7]) in der Therapiesituation nach ASCT und Brentuximab Vedotin.

Ein solcher Effekt, der nicht allein durch eine Verzerrung im historischen Vergleich erklärbar ist, wird als dramatisch angesehen. Aufgrund des methodisch grundsätzlich gegebenen Verzerrungspotenzials durch den historischen Vergleich kann als Ergebnissicherheit nur ein Anhaltspunkt abgeleitet werden. Wegen der möglichen Verzerrung ist der Zusatznutzen aufgrund des Überlebensvorteils mit einem HR von 0,25 als nicht quantifizierbar aber mindestens beträchtlich eingeschätzt. Daher wird ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens aber beträchtlichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben** abgeleitet.

Verbesserung des Gesundheitszustandes / Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität)

Rückgangsrate der B-Symptomatik

Unter Nivolumab kam es bei 87,5% (95%-KI: 71,0%; 96,5%) der Patienten mit B-Symptomatik zu Studienbeginn zu einem kompletten Rückgang der patientenrelevanten B-Symptomatik. Aufgrund der Größe des Effekts ergibt sich hieraus trotz fehlender Daten für die ZVT insgesamt ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.**

Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30:

Es zeigte sich im Zeitverlauf eine statistisch signifikante Verbesserung für die meisten Morbiditätsskalen des EORTC QLQ-C30. In der Responderanalyse zeigten in den meisten Skalen mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung als eine klinisch relevante Verschlechterung (siehe Tabelle 4-130). Vor dem Hintergrund der fortgeschrittenen Therapiesituation und mehreren Vortherapien sowie einer progredienten Erkrankung mit einhergehender Verschlechterung der Morbidität sind mindestens gleichbleibende Morbiditätsskalen für den Patienten bedeutsam und die Patienten profitieren von einer Therapie mit Nivolumab. **Aufgrund fehlender Vergleichsdaten der ZVT lässt sich insgesamt formal kein Zusatznutzen ableiten, die Daten unterstützen aber den Zusatznutzen.**

Verbesserung der Lebensqualität

Krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Auch für die krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich im Zeitverlauf mit Nivolumab teilweise signifikante Verbesserungen zum Ausgangswert zu Studienbeginn, sowie für die meisten Skalen in der Responderanalyse bei mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung als eine klinisch relevante Verschlechterung (siehe Tabelle 4-130). Vor dem Hintergrund der fortgeschrittenen Therapiesituation und mehreren Vortherapien sowie einer progredienten Erkrankung mit einhergehender Verschlechterung der Morbidität und Lebensqualität ist eine mindestens gleichbleibende Lebensqualität für den Patienten bedeutsam und die Patienten profitieren von einer Therapie mit Nivolumab.

Aufgrund fehlender Vergleichsdaten der ZVT lässt sich insgesamt formal kein Zusatznutzen ableiten, die Lebensqualitätsdaten unterstützen aber den Zusatznutzen.

Generische Lebensqualität (EQ -5D)

Die Ergebnisse der krankheitsspezifischen Lebensqualität werden durch die Ergebnisse der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bestätigt. Der Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS zeigt fast doppelt so viele Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung im Studienverlauf (54,7%; siehe Tabelle 4-82) unter Nivolumab wie Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung (29,2%; siehe Tabelle 4-81). Vor dem Hintergrund der fortgeschrittenen Therapiesituation und mehreren Vortherapien sowie einer progredienten Erkrankung mit einhergehender Verschlechterung der Morbidität und Lebensqualität profitieren Patienten damit auch hinsichtlich der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität von einer Therapie mit Nivolumab. **Aufgrund fehlender Vergleichsdaten der ZVT lässt sich insgesamt formal kein Zusatznutzen ableiten, die Lebensqualitätsdaten unterstützen aber den Zusatznutzen.**

Verbesserung der Verträglichkeit

Das Verträglichkeitsprofil von Nivolumab wurde im Detail auch in der Indikation cHL erfasst und dargestellt. UEs vom Grad 3-4 traten bei 45,1% der Patienten auf, SUEs bei 30,7%. Ein Therapieabbruch erfolgte nur bei 7,8% der Patienten wegen UEs (siehe Tabelle 4-85). Die Zahl der Patienten mit arzneimittelbedingten Nebenwirkungen waren deutlich kleiner, NW vom Grad 3-4 traten bei 25,5%, schwerwiegende NW bei 11,1% und NW, die zum Abbruch führten, bei 7,8% der Patienten auf (siehe Tabelle 4-88). Ein Großteil der beobachteten patientenrelevanten UEs ist demnach ohne kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation zu betrachten. Dies – und die Daten zum Verlauf krankheitsspezfischer und allgemeiner gesundheitsspezischer Lebensqualität – zeigen, dass die UEs nicht zu einer Abschwächung des Zusatznutzens von Nivolumab durch das verbesserte Gesamtüberleben versus Therapie nach Maßgabe des Arztes führen. Vor dem Hintergrund der späten Therapielinie und Toxizitäten der wenigen verbleibenden Therapien ist die dargestellte Verträglichkeit von Nivolumab von besonderer Bedeutung. **Aufgrund fehlender Vergleichsdaten der ZVT lässt sich aus dem Verträglichkeitsprofil formal kein Zusatznutzen ableiten. Unter Nivolumab traten unerwünschte Ereignisse insgesamt Unter Nivolumab traten unerwünschte Ereignisse insgesamt mit einer auch im Vergleich zu anderen Indikationen erwarteten Häufigkeit auf.**

Sensitivitäts- und Zusatzanalysen

Es zeigen sich durchgehend konsistente Ergebnisse in den als Sensitivitätsanalysen und Zusatzanalysen dargestellten Daten (siehe Abschnitte 4.3.2.3.3.1 bis 4.3.2.3.3.6).

Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.7) zeigen sich für Nivolumab qualitativ keine relevanten Unterschiede, die bei der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen wären. Wegen fehlender Daten für die ZVT können Subgruppenanalysen für die ZVT nicht formal beurteilt werden.

Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab bei erwachsenen Patienten nach ASCT und Brentuximab Vedotin, die nicht für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur ZVT sind folgende Ergebnisse maßgeblich (die Kategorie lt. AM-NutzenV ist in Klammern angegeben) (Tabelle 4-130):

Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation in Frage kommen (allogene SZT bzw. HDCT gefolgt von ASCT):

Aufgrund fehlender Vergleichsdaten der ZVT ist das Ausmaß des Zusatznutzens wegen fehlender wissenschaftlicher Datengrundlage nicht quantifizierbar, obwohl hohe Überlebensraten für Nivolumab in einer mehrfach vorbehandelten Therapiesituation gezeigt werden konnten.

Patienten, die nicht für eine weitere SZT in Frage kommen (Therapie nach Maßgabe des Arztes):

- Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens aber beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab beim Gesamtüberleben (Mortalität)
- Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für den Rückgang der B-Symptomatik (Morbidität)
- Aufgrund fehlender Vergleichsdaten der ZVT ist der Zusatznutzen nicht bestimmbar für krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 (Morbidität), aber im Zeitverlauf zeigt sich ein Trend einer Verbesserung und kein Schaden unter Nivolumab
- Aufgrund fehlender Vergleichsdaten der ZVT ist der Zusatznutzen nicht bestimmbar für krankheitsspezifische Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 (Lebensqualität), aber teilweise zeigt sich im Zeitverlauf ein Trend einer Verbesserung und kein Schaden unter Nivolumab
- Aufgrund fehlender Vergleichsdaten der ZVT ist der Zusatznutzen nicht bestimmbar für krankheitsübergreifende Lebensqualität gemäß EQ-5D-VAS und -Indexwert

(Lebensqualität), aber teilweise zeigt sich im Zeitverlauf ein Trend einer Verbesserung und kein Schaden unter Nivolumab

- Aufgrund fehlender Vergleichsdaten der ZVT ist der Zusatznutzen nicht bestimmbar für die Verträglichkeit (Vermeidung von unerwünschten Ereignissen (UE), UE Grad 3-4, schwerwiegende UE, Therapieabbruch wegen UE)

Insgesamt ergibt sich für die auf Endpunktebene mit geringem Verzerrungspotenzial beurteilbare Kategorie Mortalität ein statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben. Die Ergebnisse der Mortalität sind konsistent mit den ergänzenden Analysen von Nivolumab zu dem progressionsfreien Überleben und der objektiven Ansprechrate. Zudem zeigt sich unter Nivolumab in keinem der patientenrelevanten Endpunkte ein Hinweis auf einen Schaden. Besonders hervorzuheben ist, dass die Lebensqualität sich unter Nivolumab sowohl gemessen mit krankheitsspezifischen Instrumenten als auch mit generischen gesundheitbezogenen Lebensqualitätsinstrumenten im Zeitverlauf verbessert und nicht verschlechtert. Die Nutzenkategorie „nicht quantifizierbar“, mindestens aber „beträchtlich“ ist für Nivolumab aufgrund der deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens unter Berücksichtigung der wenigen verfügbaren Daten in dieser mehrfach vortherapierten Therapiesituation gerechtfertigt. Da der Nachweis eines Zusatznutzens von Nivolumab auf einem historischen Vergleich beruht, wird aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit als Anhaltspunkt gewertet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gewährleistet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

In der Gesamtschau für diese Patientenpopulation ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, mindestens aber beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit cHL nach ASCT und Brentuximab Vedotin. Es handelt sich um eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere durch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und im Zeitverlauf deutlich verbesserte B-Symptomatik. Dies wird unterstützt durch die insgesamt stabile bis verbesserte Lebensqualität.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-131: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem cHL nach einer ASCT und Brentuximab Vedotin gemäß der Fachinformation von Nivolumab *Allogene Stammzelltransplantation – Gesamte Population*	nicht quantifizierbar (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt)
Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach einer ASCT und Brentuximab Vedotin gemäß der Fachinformation von Nivolumab *HDCT gefolgt von ASCT – Gesamte Population*	nicht quantifizierbar (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt)
Erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach einer ASCT und Brentuximab Vedotin gemäß der Fachinformation von Nivolumab *Therapie nach Maßgabe des Arztes – Gesamte Population*	nicht quantifizierbar, mindestens aber beträchtlich (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt)
cHL = klassisches Hodgkin-Lymphom ASCT = autologe Stammzelltransplantation HDCT = Hochdosischemotherapie	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Beim Anwendungsgebiet mehrfach vortherapierter Patienten bei der Indikation cHL besteht unter mehreren Gesichtspunkten eine besondere Situation für die Generierung von Evidenz:

Das Hodgkin-Lymphom ist eine seltene Erkrankung (weniger als 5 Erkrankte in 10.000 Bewohnern in der EU). Aufgrund der hohen Heilungsraten der Primärtherapie sind die Patienten, die einen Rückfall erleiden, nochmals seltener (ca. 15%). Da Nivolumab bei cHL gemäß Zulassung erst nach Brentuximab Vedotin eingesetzt wird, (welches über einen Status

als Arzneimittel für seltene Leiden verfügt,) ist die relevante Zielpopulation nochmals geringer (1), siehe auch Darstellung der Patientenzahlen in Modul 3. Die Generierung von vergleichender Evidenz ist somit erschwert und Studiendesigns und Denkmodelle analog den seltenen oder sehr seltenen Erkrankungen müssen zur Erkenntnisgewinnung in Betracht gezogen werden.

Des Weiteren ist die Therapie des cHL nach mehreren Vortherapien nicht nur sehr selten, sondern auch hochindividualisiert: Die Leitlinien definieren für dieses Therapiestadium keine klare Therapieoption mehr (8). Dies wird auch dadurch deutlich, dass der G-BA für erwachsene Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin – bei geringer Gesamtpatientenzahl – zwei Subpopulationen und drei verschiedene zweckmäßige Vergleichstherapien definiert hat (2). Hinzu kommt, dass viele klinisch sinnvolle Behandlungsoptionen „off-label“ sind (7, 8). Eine Durchführung von RCT ist unter diesen Umständen theoretisch möglich, aber in der Praxis kaum umsetzbar, da es nur wenige, schwer in homogene Gruppen zu fassende Patienten gibt und für diese wiederum multiple Studienarme notwendig wären. Diese Ausgangslage hat auch die EMA bewogen, die Vorgehensweise von BMS nicht zu beanstanden (35).

Die Deutsche Hodgkin Studiengruppe (German Hodgkin Study Group (GHSG)) hat ihren Aufgabenschwerpunkt in der Planung und konzeptionellen Vorbereitung von Studien sowie Dokumentation der Patientenverläufe (http://www.ghsg.org/; Link überprüft 05.12.2016): Während bei nicht mehrfach vorbehandelten cHL Patienten mehrere randomisierte Studien laufen, finden sich aktuell bei mehrfach vorbehandelten Patienten ausschließlich nicht vergleichende Studiendesigns.

Die GHSG schreibt im Jahr 2013 zur Frage nicht-randomisierter Studien bei rezidivierten Hodgkin Patienten, dass „[…] insgesamt die Zahl rezidivierter Hodgkin Patienten sehr gering ist und dadurch eine prospektiv randomisierte Studie in diesem Kollektiv nur sehr schwer realisierbar erschien. Bisher gibt es weltweit in diesem Patientenkollektiv in der Tat keine einzige prospektiv randomisierte klinische Studie.“ (36)

Auch die Arbeit an diesem Dossier trägt zu dieser Einschätzung bei: Zur Identifikation randomisierter vergleichender Studien wurde für die Behandlungssituation von Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Brentuximab Vedotin sowohl eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials als auch eine Handsuche (Suchzeitpunkt: 17.10. und 18.10.2016) sowie eine Studienregistersuche in den Registern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register, PharmNet.Bund und ICTRP Search Portal (Suchzeitpunkt: 17.10.2016) durchgeführt. Weder durch die bibliografische Literaturrecherche und die Handsuche noch durch die Studienregistersuche konnten RCT für die hier relevante Therapiesituation mit mehrfachen Vortherapien identifiziert werden. Dies gilt auch für bereits seit längerem etablierte Therapien in der relevanten Behandlungssituation, wie die autologe oder die

allogene Stammzelltransplantation. Diese Studien- und Publikationssituation unterstützt die dargestellte theoretische Möglichkeit von RCT, die in der Praxis kaum umzusetzen ist.

In der Gesamtschau der hier umfassend dargestellten Studiendaten, der analysierten patientenrelevanten Endpunkte und des vorgelegten historischen Vergleichs ist diese Evidenz als bestmögliche geeignet, valide Aussagen zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Nivolumab bei cHL im Vergleich zu den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien ableiten zu können.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*

entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie CA209-205

- Studienbericht (37, 38)
- Studienregistereinträge (20-23)
- Publikationen (26)
- Post-hoc-Auswertungen durch BMS für das vorliegende Dossier
  - Abschnitt 4.3.2.3

Studie CA209-039

[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

- Studienbericht (39)
- Studienregistereinträge (24, 25)
- Publikationen (27)
- Post-hoc-Auswertungen durch BMS für das vorliegende Dossier
  - Abschnitt 4.3.2.3

Studie Cheah 2016

- Publikation (31)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 11.2016. [Aufgerufen am 23.11.2016]. URL: www.fachinfo.de.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2016-B-019 Nivolumab zur Behandlung des Hodgkin-Lymphoms. 2016.

3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015 [online]. 2015. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.

4. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; 13 December 2012; EMA/CHMP/205/95/Rev.4, Oncology Working Party [online]. 2012. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: www.ema.europa.eu.

5. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; 13 December 2012; EMA/CHMP/27994/2008/Rev. 1, Oncology Working Party. 2012 [online]. 2012. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: www.ema.europa.eu.

6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ticagrelor –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Jahr 2011 Nr. 96 [online]. 2011.

[Aufgerufen am 26.10.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_35a_SGB_V_.pdf.

7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten [online]. 2013. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-029l_S3_Hodgkin_Lymphom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_bei_Erwachsenen_2015-01.pdf.

8. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Onkopedia Leitlinien. Hodgkin Lymphom. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [online]. 2.2016. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/hodgkin-lymphom/@@view/html/index.html.

9. Eichenauer DA, Engert A, Andre M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al. Hodgkin's lymphoma: Esmo clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2014;25:iii70-iii5.

10. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol. 2007 Feb 10;25(5):579-86.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brentuximabvedotin [online]. 2013. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: www.g-ba.de.

12. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993 Mar 3;85(5):365-76.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V– Nivolumab (Melanom) [online]. 2015. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: www.g-ba.de.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Ruxolitinib. [online]. 2014. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: www.g-ba.de.

15. Brandt J, Dietrich S, Meissner J, Neben K, Ho AD, Witzens-Harig M. Quality of life of long-term survivors with Hodgkin lymphoma after high-dose chemotherapy, autologous stem cell transplantation, and conventional chemotherapy. Leuk Lymphoma. 2010 Nov;51(11):2012-20.

16. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics. 2007;25(5):365-84.

17. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. Eur J Health Econ. 2005 Jun;6(2):124-30.

18. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998 Jan;16(1):139-44.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib [online]. 2014. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: www.g-ba.de.

20. Clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab in Patients With Classical Hodgkin's Lymphoma (Registrational) (CheckMate 205): CA209-205; 2014-001509-42; NCT02181738 [online]. 2016. [Aufgerufen am 17.10.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02181738.

21. World Health Organization ICTRP (WHO ICTRP). Phase IIB Study of Nivolumab in subjects with Hodgkin's Lymphoma (registrational), Non-Comparative, Multi-Cohort, Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Subjects - CheckMate 205: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 205: CA209-205; NCT02181738; EUCTR2014-001509-42-AT [online]. 2016. [Aufgerufen am 17.10.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001509-42-AT.

22. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). Non-Comparative, Multi-Cohort, Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Subjects: CA209-205; 2014-001509-42 [online]. 2014. [Aufgerufen am 17.10.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001509-42.

23. PharmNet.Bund. Non-Comparative, Multi-Cohort, Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Subjects, Phase IIB Study of Nivolumab in subjects with Hodgkin's Lymphoma (registrational), CheckMate 205: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 205: CA209-205; NCT02181738; 2014-001509-42 [online]. 2014. [Aufgerufen am 17.10.2016]. URL: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm.

24. Clinicaltrials.gov. Safety Study of Nivolumab by Itself or in Combination in Patients With Lymphoma or Multiple Myeloma: CA209-039; NCT01592370 [online]. 2016. [Aufgerufen am 17.10.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01592370.

25. World Health Organization ICTRP (WHO ICTRP). Safety Study of Nivolumab by Itself or in Combination in Patients With Lymphoma or Multiple Myeloma, Multiple Phase 1 Safety Cohorts of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combination Regimens Across Relapsed/Refractory Hematologic Malignancies: CA209-039; NCT01592370 [online]. 2016. [Aufgerufen am 17.10.2016]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01592370.

26. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016 Jul 20.

27. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015 Jan 22;372(4):311-9.

28. Chen R, Palmer JM, Thomas SH, Tsai NC, Farol L, Nademanee A, et al. Brentuximab vedotin enables successful reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2012 Jun 28;119(26):6379-81.

29. Chen R, Palmer JM, Tsai NC, Thomas SH, Siddiqi T, Popplewell L, et al. Brentuximab vedotin is associated with improved progression-free survival after allogeneic transplantation for Hodgkin lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant. 2014 Nov;20(11):1864-8.

30. Perrot A, Monjanel H, Bouabdallah R, Quittet P, Sarkozy C, Bernard M, et al. Impact of post-brentuximab vedotin consolidation on relapsed/refractory CD30⁺ Hodgkin lymphomas: A large retrospective study on 240 patients enrolled in the French Named-Patient Program. Haematologica. 2016 31 Mar;101(4):466-73.

31. Cheah CY, Chihara D, Horowitz S, Sevin A, Oki Y, Zhou S, et al. Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes. Ann Oncol. 2016 Jul;27(7):1317-23.

32. Collins GP, Parker AN, Pocock C, Kayani I, Sureda A, Illidge T, et al. Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma. British Journal of Haematology. 2014 January;164(1):39-52.

33. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med. 1998 Nov 19;339(21):1506-14.

34. Broad Street Health Economics & Outcome Research. The relative efficacy of nivolumab to standard of care in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma after failure of ASCT and brentuximab vedotin, An indirect treatment comparison; 28. November 2016, Version 2.0. 2016.

35. European Medicines Agency (EMA). EPAR/CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: OPDIVO. International non-proprietary name: nivolumab. Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0012. 10.2016.

36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brentuximabvedotin Vom 16. Mai 2013 [online]. 2013. [Aufgerufen am 30.11.2016]. URL: www.g-ba.de.

37. Bristol-Myers Squibb. Interim Clinical Study Report for Study CA209205; Non-Comparative, Multi-Cohort, Single-Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Subjects After Failure of Autologous Stem Cell Transplantat (ASCT); Report date 05-Feb-2016. 2016.

38. Bristol-Myers Squibb. Interim 02 Clinical Study Report for Study CA209205; Non-Comparative, Multi-Cohort, Single-Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Subjects After Failure of Autologous Stem Cell Transplantat (ASCT); Report date 14-Oct-2016. 2016.

39. Bristol-Myers Squibb. Interim Clinical Study Report for Study CA209039; A Phase 1 Dose Escalation Study to Investigate The Saftey, Pharmakokinetics, Immunoregulatory Activity, and Preliminary Antitumor Activity of Anti-Programmed-Death 1 (PD-1) Antibody (Nivolumab, BMS-936558) and The Cominations of Nivolumab and Ipilimumab or Nivolumab and Lirilumab in Subjects with Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy; Report date 15-Jan-2016. 2016.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Wiley Online Library (Cochrane Library)
Datum der Suche	17.10.2016
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet.

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	hodgkin disease	2253
2	(hodgkin*):ti,ab	3225
3	(reed-sternberg):ti,ab	6
4	(chl and lymphoma):ti,ab	7
5	#1 or #2 or #3 or #4	3652
6	Opdivo	11
7	Nivolumab	90
8	BMS-936558	6
9	MDX-1106	3
10	ONO-4538	3
11	Antibodies, Monoclonal	7347
12	#6 or #7 or #8 or #9 or #10	93
13	#11 or #12	7399
14	#5 and #13	166
15	#14 → Kategorie “Trials”	91

Datenbankname	Cochrane Database of Systematic Reviews
Suchoberfläche	Wiley Online Library (Cochrane Library)
Datum der Suche	17.10.2016
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Opdivo	11
2	Nivolumab	90
3	BMS-936558	6
4	MDX-1106	3
5	ONO-4538	3
6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	93
7	#6 → Kategorie “Cochrane Reviews”	1

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	18.10.2016
Zeitsegment	1974 bis 17.10.2016
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	hodgkin disease.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	49348
2	hodgkin*.ti,ab.	77045
3	reed-sternberg.ti,ab.	2659
4	(chl and lymphoma).ti,ab.	1084
5	1 or 2 or 3 or 4	94319
6	exp Lymphoma, Non-Hodgkin/	150513
7	5 not 6	42754
8	'recurrence'/	127364
9	'cancer recurrence'/	103003
10	'recurrent disease'/	153930
11	'neoplasm recurrence, local'/	19246
12	'disease progression'/	224556
13	(recurren$ or relaps$ or refractory or progress$).mp.	2131446
14	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	2258287
15	7 and 14	9323
16	Brentuximab.mp.	1844
17	Adcetris.mp.	359
18	16 or 17	1857
19	15 and 18	480
20	limit 19 to human	476
21	limit 20 to (english or german)	464
22	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1375586
23	21 and 22	51
24	remove duplicates from 23	50

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	18.10.2016
Zeitsegment	1946 bis zur Gegenwart
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	hodgkin disease.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	33472
2	hodgkin*.ti,ab.	59144
3	reed-sternberg.ti,ab.	2226
4	(chl and lymphoma).ti,ab.	556
5	1 or 2 or 3 or 4	70859
6	exp Lymphoma, Non-Hodgkin/	92626
7	5 not 6	43171
8	recurrence.ti,ab.	225009
9	cancer recurrence.ti,ab.	5295
10	recurrent disease.ti,ab.	11722
11	neoplasm recurrence, local.ti,ab.	3
12	disease progression.ti,ab.	55237
13	(recurren$ or relaps$ or refractory or progress$).mp.	1607110
14	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	1607110
15	7 and 14	7838
16	Brentuximab.mp.	441
17	Adcetris.mp.	40
18	16 or 17	453
19	15 and 18	178
20	limit 19 to human	117
21	limit 20 to (english or german)	112
22	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	741989
23	21 and 22	10
24	remove duplicates from 23	10

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Wiley Online Library (Cochrane Library)	
Datum der Suche	17.10.2016	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet.	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	hodgkin disease	2253
2	(hodgkin*):ti,ab	3225
3	(reed-sternberg):ti,ab	6
4	(chl and lymphoma):ti,ab	7
5	#1 or #2 or #3 or #4	3652
6	Adcetris	7
7	Brentuximab	40
8	#6 or #7	40
9	Antibodies, Monoclonal	7347
10	#8 or #9	7385
11	#5 and #10	193
12	#11 → Kategorie “Trials”	110

Datenbankname	Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Wiley Online Library (Cochrane Library)	
Datum der Suche	17.10.2016	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet.	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Adcetris	7
2	Brentuximab	40
3	#1 or #2	40
4	#3 → Kategorie “Cochrane Reviews”	2

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	18.10.2016
Zeitsegment	1974 bis 17.10.2016
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	hodgkin disease.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	49348
2	hodgkin*.ti,ab.	77045
3	reed-sternberg.ti,ab.	2659
4	(chl and lymphoma).ti,ab.	1084
5	1 or 2 or 3 or 4	94319
6	exp Lymphoma, Non-Hodgkin/	150513
7	5 not 6	42754
8	'recurrence'/	127364
9	'cancer recurrence'/	103003
10	'recurrent disease'/	153930
11	'neoplasm recurrence, local'/	19246
12	'disease progression'/	224556
13	(recurren$ or relaps$ or refractory or progress$).mp.	2131446
14	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	2258287
15	7 and 14	9323
16	Brentuximab.mp.	1844
17	Adcetris.mp.	359
18	16 or 17	1857
19	15 and 18	480
20	limit 19 to human	476
21	limit 20 to (english or german)	464
22	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1375586
23	21 and 22	51
24	remove duplicates from 23	50

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	18.10.2016
Zeitsegment	1946 bis zur Gegenwart
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al. 2006)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	hodgkin disease.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	33472
2	hodgkin*.ti,ab.	59144
3	reed-sternberg.ti,ab.	2226
4	(chl and lymphoma).ti,ab.	556
5	1 or 2 or 3 or 4	70859
6	exp Lymphoma, Non-Hodgkin/	92626
7	5 not 6	43171
8	recurrence.ti,ab.	225009
9	cancer recurrence.ti,ab.	5295
10	recurrent disease.ti,ab.	11722
11	neoplasm recurrence, local.ti,ab.	3
12	disease progression.ti,ab.	55237
13	(recurren$ or relaps$ or refractory or progress$).mp.	1607110
14	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	1607110
15	7 and 14	7838
16	Brentuximab.mp.	441
17	Adcetris.mp.	40
18	16 or 17	453
19	15 and 18	178
20	limit 19 to human	117
21	limit 20 to (english or german)	112
22	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	741989
23	21 and 22	10
24	remove duplicates from 23	10

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Wiley Online Library (Cochrane Library)
Datum der Suche	17.10.2016
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet.

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	hodgkin disease	2253
2	(hodgkin*):ti,ab	3225
3	(reed-sternberg):ti,ab	6
4	(chl and lymphoma):ti,ab	7
5	#1 or #2 or #3 or #4	3652
6	Opdivo	11
7	Nivolumab	90
8	BMS-936558	6
9	MDX-1106	3
10	ONO-4538	3
11	Antibodies, Monoclonal	7347
12	#6 or #7 or #8 or #9 or #10	93
13	#11 or #12	7399
14	#5 and #13	166
15	#14 → Kategorie “Trials”	91

Datenbankname	Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Wiley Online Library (Cochrane Library)	
Datum der Suche	17.10.2016	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet.	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Opdivo	11
2	Nivolumab	90
3	BMS-936558	6
4	MDX-1106	3
5	ONO-4538	3
6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	93
7	#6 → Kategorie "Cochrane Reviews"	1

Suche 2 in Cochrane Datenbanken für mögliche Vergleichstherapien nach Brentuximab Vedotin:

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Wiley Online Library (Cochrane Library)	
Datum der Suche	17.10.2016	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet.	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	hodgkin disease	2253
2	(hodgkin*):ti,ab	3225
3	(reed-sternberg):ti,ab	6
4	(chl and lymphoma):ti,ab	7
5	#1 or #2 or #3 or #4	3652
6	Adcetris	7
7	Brentuximab	40
8	#6 or #7	40
9	Antibodies, Monoclonal	7347
10	#8 or #9	7385
11	#5 and #10	193
12	#11 → Kategorie "Trials"	110

Datenbankname	Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Wiley Online Library (Cochrane Library)	
Datum der Suche	17.10.2016	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet.	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Adcetris	7
2	Brentuximab	40
3	#1 or #2	40
4	#3 → Kategorie “Cochrane Reviews”	2

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	18.10.2016
Zeitsegment	1974 bis 17.10.2016
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	hodgkin disease.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	49348
2	hodgkin*.ti,ab.	77045
3	reed-sternberg.ti,ab.	2659
4	(chl and lymphoma).ti,ab.	1084
5	1 or 2 or 3 or 4	94319
6	exp Lymphoma, Non-Hodgkin/	150513
7	5 not 6	42754
8	'recurrence'/	127364
9	'cancer recurrence'/	103003
10	'recurrent disease'/	153930
11	'neoplasm recurrence, local'/	19246
12	'disease progression'/	224556
13	(recurren$ or relaps$ or refractory or progress$).mp.	2131446
14	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	2258287
15	7 and 14	9323
16	Brentuximab.mp.	1844
17	Adcetris.mp.	359
18	16 or 17	1857
19	15 and 18	480
20	limit 19 to human	476
21	limit 20 to (english or german)	464
22	remove duplicates from 21	438

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	18.10.2016
Zeitsegment	1946 bis zur Gegenwart
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet.

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	hodgkin disease.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	33472
2	hodgkin*.ti,ab.	59144
3	reed-sternberg.ti,ab.	2226
4	(chl and lymphoma).ti,ab.	556
5	1 or 2 or 3 or 4	70859
6	exp Lymphoma, Non-Hodgkin/	92626
7	5 not 6	43171
8	recurrence.ti,ab.	225009
9	cancer recurrence.ti,ab.	5295
10	recurrent disease.ti,ab.	11722
11	neoplasm recurrence, local.ti,ab.	3
12	disease progression.ti,ab.	55237
13	(recurren$ or relaps$ or refractory or progress$).mp.	1607110
14	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	1607110
15	7 and 14	7838
16	Brentuximab.mp.	441
17	Adcetris.mp.	40
18	16 or 17	453
19	15 and 18	178
20	limit 19 to human	117
21	limit 20 to (english or german)	112
22	remove duplicates from 21	103

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Wiley Online Library (Cochrane Library)
Datum der Suche	17.10.2016
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	hodgkin disease	2253
2	(hodgkin*):ti,ab	3225
3	(reed-sternberg):ti,ab	6
4	(chl and lymphoma):ti,ab	7
5	#1 or #2 or #3 or #4	3652
6	Opdivo	11
7	Nivolumab	90
8	BMS-936558	6
9	MDX-1106	3
10	ONO-4538	3
11	Antibodies, Monoclonal	7347
12	#6 or #7 or #8 or #9 or #10	93
13	#11 or #12	7399
14	#5 and #13	166
15	#14 → Kategorie “Trials”	91

Datenbankname	Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Wiley Online Library (Cochrane Library)	
Datum der Suche	17.10.2016	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet.	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Opdivo	11
2	Nivolumab	90
3	BMS-936558	6
4	MDX-1106	3
5	ONO-4538	3
6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	93
7	#6 → Kategorie "Cochrane Reviews"	1

Suche 2 in Cochrane Datenbanken für mögliche Vergleichstherapien nach Brentuximab Vedotin:

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Wiley Online Library (Cochrane Library)	
Datum der Suche	17.10.2016	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet.	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	hodgkin disease	2253
2	(hodgkin*):ti,ab	3225
3	(reed-sternberg):ti,ab	6
4	(chl and lymphoma):ti,ab	7
5	#1 or #2 or #3 or #4	3652
6	Adcetris	7
7	Brentuximab	40
8	#6 or #7	40
9	Antibodies, Monoclonal	7347
10	#8 or #9	7385
11	#5 and #10	193
12	#11 → Kategorie "Trials"	110

Datenbankname	Cochrane Database of Systematic Reviews
Suchoberfläche	Wiley Online Library (Cochrane Library)
Datum der Suche	17.10.2016
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Adcetris	7
2	Brentuximab	40
3	#1 or #2	40
4	#3 → Kategorie “Cochrane Reviews”	2

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	18.10.2016
Zeitsegment	1974 bis 17.10.2016
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	hodgkin disease.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	49348
2	hodgkin*.ti,ab.	77045
3	reed-sternberg.ti,ab.	2659
4	(chl and lymphoma).ti,ab.	1084
5	1 or 2 or 3 or 4	94319
6	exp Lymphoma, Non-Hodgkin/	150513
7	5 not 6	42754
8	'recurrence'/	127364
9	'cancer recurrence'/	103003
10	'recurrent disease'/	153930
11	'neoplasm recurrence, local'/	19246
12	'disease progression'/	224556
13	(recurren$ or relaps$ or refractory or progress$).mp.	2131446
14	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	2258287
15	7 and 14	9323
16	Brentuximab.mp.	1844
17	Adcetris.mp.	359
18	16 or 17	1857
19	15 and 18	480
20	limit 19 to human	476
21	limit 20 to (english or german)	464
22	remove duplicates from 21	438

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	18.10.2016
Zeitsegment	1946 bis zur Gegenwart
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet.

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	hodgkin disease.mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	33472
2	hodgkin*.ti,ab.	59144
3	reed-sternberg.ti,ab.	2226
4	(chl and lymphoma).ti,ab.	556
5	1 or 2 or 3 or 4	70859
6	exp Lymphoma, Non-Hodgkin/	92626
7	5 not 6	43171
8	recurrence.ti,ab.	225009
9	cancer recurrence.ti,ab.	5295
10	recurrent disease.ti,ab.	11722
11	neoplasm recurrence, local.ti,ab.	3
12	disease progression.ti,ab.	55237
13	(recurren$ or relaps$ or refractory or progress$).mp.	1607110
14	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	1607110
15	7 and 14	7838
16	Brentuximab.mp.	441
17	Adcetris.mp.	40
18	16 or 17	453
19	15 and 18	178
20	limit 19 to human	117
21	limit 20 to (english or german)	112
22	remove duplicates from 21	103

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	17.10.2016
Suchstrategie[a]	Recruitment: All Studies Study Results: All Studies Study Type: All Studies Conditions: hodgkin disease OR hodgkin OR reed-sternberg OR chl Interventions: nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR bms 936558 OR bms936558 OR mdx-1106 OR mdx 1106 OR mdx1106 OR ono-4538 OR ono 4538 OR ono4538
Treffer	8
[a]: Die Suche wurde über „Advanced Search“ durchgeführt (Zugang unter https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced).	

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	17.10.2016
Suchstrategie	Recruitment status: All Conditions: hodgkin disease OR hodgkin OR reed-sternberg OR chl Interventions: nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR bms 936558 OR bms936558 OR mdx-1106 OR mdx 1106 OR mdx1106 OR ono-4538 OR ono 4538 OR ono4538
Treffer	39 Einträge zu 13 Studien

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17.10.2016
Suchstrategie[a]	(nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR bms 936558 OR bms936558 OR mdx-1106 OR mdx 1106 OR mdx1106 OR ono-4538 OR ono 4538 OR ono4538) AND (hodgkin disease OR hodgkin OR reed-sternberg OR chl)
Treffer	7
[a]: Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	17.10.2016
Suchstrategie (1)	Nivolumab [Active substance] ODER Opdivo [Active substance] ODER BMS?936558 [Active substance] ODER MDX?1106 [Active substance] ODER ONO?4538 [Active substance] UND Hodgkin [Medical condition]
Treffer (1)	3
Suchstrategie (2)	Nivolumab [Title] ODER Opdivo [Title] ODER BMS?936558 [Title] ODER MDX?1106 [Title] ODER ONO?4538 [Title] UND Hodgkin [Medical condition]
Treffer (2)	3
Suchstrategie (3)	Nivolumab [Product name/code] ODER Opdivo [Product name/code] ODER BMS?936558 [Product name/code] ODER MDX?1106 [Product name/code] ODER ONO?4538 [Product name/code] UND Hodgkin [Medical condition]
Treffer (3)	3
Treffer (1-3)[a]	3
[a]: Nach Ausschluss der Duplikate.	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Es wird jeweils breit nur nach der Indikation „Hodgkin“ sowie „Brentuximab“ als Teil der Indikation gesucht.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	17.10.2016
Suchstrategie[a]	Recruitment: All Studies Study Results: All Studies Study Type: All Studies Conditions: hodgkin disease OR hodgkin OR reed-sternberg OR chl Interventions: brentuximab OR adcetris
Treffer	66
[a]: Die Suche wurde über „Advanced Search“ durchgeführt (Zugang unter https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced).	

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	17.10.2016
Suchstrategie	Recruitment status: All Conditions: hodgkin disease OR hodgkin OR reed-sternberg OR chl Interventions: brentuximab OR adcetris
Treffer	150 Einträge zu 68 Studien

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17.10.2016
Suchstrategie[a]	(brentuximab OR adcetris) AND (hodgkin disease OR hodgkin OR reed-sternberg OR chl)
Treffer	27
[a]: Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	17.10.2016
Suchstrategie (1)	Brentuximab [Active substance] ODER Adcetris [Active substance] UND Hodgkin [Medical condition]
Treffer (1)	5
Suchstrategie (2)	Brentuximab [Title] ODER Adcetris [Title] UND Hodgkin [Medical condition]
Treffer (2)	6
Suchstrategie (3)	Brentuximab [Product name/code] ODER Adcetris [Product name/code] UND Hodgkin [Medical condition]
Treffer (3)	8
Treffer (1-3)[a]	8
[a]: Nach Ausschluss der Duplikate.	

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Es wird jeweils breit nur nach der Indikation „Hodgkin“ sowie „Brentuximab“ als Teil der Indikation gesucht.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	17.10.2016
Suchstrategie[a]	Recruitment: All Studies Study Results: All Studies Study Type: All Studies Conditions: hodgkin disease OR hodgkin OR reed-sternberg OR chl Interventions: brentuximab OR adcetris
Treffer	66
[a]: Die Suche wurde über „Advanced Search“ durchgeführt (Zugang unter https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced).	

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	17.10.2016
Suchstrategie	Recruitment status: All Conditions: hodgkin disease OR hodgkin OR reed-sternberg OR chl Interventions: brentuximab OR adcetris
Treffer	150 Einträge zu 68 Studien

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17.10.2016
Suchstrategie[a]	(brentuximab OR adcetris) AND (hodgkin disease OR hodgkin OR reed-sternberg OR chl)
Treffer	27
[a]: Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	17.10.2016
Suchstrategie (1)	Brentuximab [Active substance] ODER Adcetris [Active substance] UND Hodgkin [Medical condition]
Treffer (1)	5
Suchstrategie (2)	Brentuximab [Title] ODER Adcetris [Title] UND Hodgkin [Medical condition]
Treffer (2)	6
Suchstrategie (3)	Brentuximab [Product name/code] ODER Adcetris [Product name/code] UND Hodgkin [Medical condition]
Treffer (3)	8
Treffer (1-3)[a]	8
[a]: Nach Ausschluss der Duplikate.	

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Es wird jeweils breit nur nach der Indikation „Hodgkin“ sowie „Brentuximab“ als Teil der Indikation gesucht.

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	17.10.2016
Suchstrategie[a]	Recruitment: All Studies Study Results: All Studies Study Type: All Studies Conditions: hodgkin disease OR hodgkin OR reed-sternberg OR chl Interventions: brentuximab OR adcetris
Treffer	66
[a]: Die Suche wurde über „Advanced Search“ durchgeführt (Zugang unter https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced).	

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	17.10.2016
Suchstrategie	Recruitment status: All Conditions: hodgkin disease OR hodgkin OR reed-sternberg OR chl Interventions: brentuximab OR adcetris
Treffer	150 Einträge zu 68 Studien

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17.10.2016
Suchstrategie[a]	(brentuximab OR adcetris) AND (hodgkin disease OR hodgkin OR reed-sternberg OR chl)
Treffer	27
[a]: Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	17.10.2016
Suchstrategie (1)	Brentuximab [Active substance] ODER Adcetris [Active substance] UND Hodgkin [Medical condition]
Treffer (1)	5
Suchstrategie (2)	Brentuximab [Title] ODER Adcetris [Title] UND Hodgkin [Medical condition]
Treffer (2)	6
Suchstrategie (3)	Brentuximab [Product name/code] ODER Adcetris [Product name/code] UND Hodgkin [Medical condition]
Treffer (3)	8
Treffer (1-3)[a]	8
[a]: Nach Ausschluss der Duplikate.	

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Recherche ergab insgesamt 264 Treffer, von denen n=110 Duplikate ausgeschlossen wurden. Zwei Reviewer prüften schließlich n=154 Titel und Abstracts auf ihre Relevanz gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2). Nachdem die abweichenden Bewertungen durch Diskussion aufgelöst worden waren, wurden n=154 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Es wurde keine Publikation auf Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Recherche ergab insgesamt 264 Treffer, von denen n=110 Duplikate ausgeschlossen wurden. Zwei Reviewer prüften schließlich n=154 Titel und Abstracts auf ihre Relevanz gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2). Nachdem die abweichenden Bewertungen durch Diskussion aufgelöst worden waren, wurden n=154 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Es wurde keine Publikation auf Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Die Recherche ergab insgesamt 747 Treffer, von denen n=184 Duplikate ausgeschlossen wurden. Zwei Reviewer prüften schließlich n=563 Titel und Abstracts auf ihre Relevanz gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2). Nachdem die abweichenden Bewertungen durch Diskussion aufgelöst worden waren, wurden n=549 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Es wurden n=14 Publikationen auf Volltext gesichtet und ausgeschlossen. Von den n=14 Publikationen wurden zwar sechs relevante nicht randomisierte Studien identizifiert, die allerdings nicht vergleichend waren und deshalb an dieser Stelle ausgeschlossen wurden.

1	Anderlini, P., Saliba, R. M., Ledesma, C., Plair, T., Alousi, A. M., Hosing, C. M., Khouri, I. F., Nieto, Y., Popat, U. R., Shpall, E. J., Fanale, M. A., Hagemeister, F. B., Oki, Y., Neelapu, S., Romaguera, J. E., Younes, A., Champlin, R. E.; Gemcitabine, Fludarabine, and Melphalan for Reduced-Intensity Conditioning and Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma; Biology of Blood and Marrow Transplantation; 2016;22(7).	A1, Patientenpopulation (nicht vergleichbar)
2	Ansell, S. M., Lesokhin, A. M., Borrello, I., Halwani, A., Scott, E. C., Gutierrez, M., Schuster, S. J., Millenson, M. M., Cattry, D., Freeman, G. J., Rodig, S. J., Chapuy, B., Ligon, A. H., Zhu, L., Grosso, J. F., Kim, S. Y., Timmerman, J. M., Shipp, M. A., Armand, P.; PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma; The New England journal of medicine; 2015;372(4).	A8, Studie ist nicht vergleichend
3	Bartlett, N. L., Chen, R., Fanale, M. A., Brice, P., Gopal, A., Smith, S. E., Advani, R., Matous, J. V., Ramchandren, R., Rosenblatt, J. D., Huebner, D., Levine, P., Grove, L., Forero-Torres, A.; Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies; Journal of hematology & oncology; 2014;7.	A1, Patientenpopulation
4	Cheah, C. Y., Chihara, D., Horowitz, S., Sevin, A., Oki, Y., Zhou, S., Fowler, N. H., Romaguera, J. E., Turturro, F., Hagemeister, F. B., Fayad, L. E., Wang, M., Neelapu, S. S., Nastoupil, L. J., Westin, J. R., Rodriguez, M. A., Samaniego, F., Anderlini, P., Nieto, Y., Fanale, M. A.; Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes; Annals of Oncology; 2016;27(7).	A8, Studie ist nicht vergleichend
5	Chen, R., Gopal, A. K., Smith, S. E., Ansell, S. M., Rosenblatt, J. D., Savage, K. J., Connors, J. M., Engert, A., Larsen, E. K., Huebner, D., Fong, A., Younes, A.; Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma; Blood; 2016;128(12).	A3, keine Endpunkte für relevante Patientenpopulation berichtet
6	Chen, R., Palmer, J. M., Thomas, S. H., Tsai, N. C., Farol, L., Nademanee, A., Forman, S. J., Gopal, A. K.; Brentuximab vedotin enables successful reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma; Blood; 2012;119(26).	A8, Studie ist nicht vergleichend
7	Chen, R., Palmer, J. M., Tsai, N. C., Thomas, S. H., Siddiqi, T., Popplewell, L., Farol, L., Nademanee, A., Forman, S. J.; Brentuximab vedotin is associated with improved progression-free survival after allogeneic transplantation for Hodgkin lymphoma; Biology of Blood & Marrow Transplantation; 2014;20(11).	A8, Studie ist nicht vergleichend
8	Garciaz, S., Coso, D., Peyrade, F., Furst, S., Duran, S., Chetaille, B., Brenot-Rossi, I., Devillier, R., Granata, A., Blaise, D., Bouabdallah, R.; Brentuximab vedotin followed by allogeneic transplantation as salvage regimen in patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma; Hematological Oncology; 2014;32(4).	A3, keine Endpunkte für relevante Patientenpopulation berichtet
9	Magyari, F., Barna, S., Husi, K., Simon, Z., Miltenyi, Z., Varoczy, L., Udvardy, M., Illes, A.; Alternative salvage regimens for relapsed/refractory classical Hodgkin's lymphoma; Hematology; 2016;21(7).	A4; keine zugelassene Therapie

10	Moskowitz, A. J., Schoder, H., Yahalom, J., McCall, S. J., Fox, S. Y., Gerecitano, J., Grewal, R., Hamlin, P. A., Horwitz, S., Kobos, R., Kumar, A., Matasar, M., Noy, A., Palomba, M. L., Perales, M. A., Portlock, C. S., Sauter, C., Shukla, N., Steinherz, P., Straus, D., Trippett, T., Younes, A., Zelenetz, A., Moskowitz, C. H.; PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study; Lancet Oncology; 2015;16(3).	A5, Dosierung nicht nach Fachinformation
11	Perrot, A., Monjanel, H., Bouabdallah, R., Quittet, P., Sarkozy, C., Bernard, M., Stamatoullas, A., Borel, C., Bouabdallah, K., Nicolas-Virelizier, E., Fournier, M., Morschhauser, F., Brice, P.; Impact of post-brentuximab vedotin consolidation on relapsed/refractory CD30 Hodgkin lymphomas: A large retrospective study on 240 patients enrolled in the French Named-Patient Program; Haematologica; 2016;101(4).	A8, Studie ist nicht vergleichend
12	Salihoglu, A., Elverdi, T., Karadogan, I., Paydas, S., Ozdemir, E., Erdem, G., Karadurmus, N., Akyol, G., Kaynar, L., Yegin, Z., Sucak, G., Ozkocaman, V., Topcuoglu, P., Ozcan, M., Birtas, E., Goker, H., Baslar, Z., Ferhanoglu, B.; Brentuximab vedotin for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: experience in Turkey; Annals of Hematology; 2015;94(3).	A3, keine Endpunkte für relevante Patientenpopulation berichtet
13	Younes, A., Santoro, A., Shipp, M., Zinzani, P. L., Timmerman, J. M., Ansell, S., Armand, P., Fanale, M., Ratanatharathorn, V., Kuruvilla, J., Cohen, J. B., Collins, G., Savage, K. J., Trneny, M., Kato, K., Farsaci, B., Parker, S. M., Rodig, S., Roemer, M. G., Ligon, A. H., Engert, A.; Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial; Lancet Oncology; 2016;17(9).	A8, Studie ist nicht vergleichend
14	Zinzani, P. L., Viviani, S., Anastasia, A., Vitolo, U., Luminari, S., Zaja, F., Corradini, P., Spina, M., Brusamolino, E., Gianni, A. M., Santoro, A., Botto, B., Derenzini, E., Pellegrini, C., Argnani, L.; Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: the Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical trials; Haematologica; 2013;98(8).	A3, keine Endpunkte für relevante Patientenpopulation berichtet

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Recherche ergab insgesamt 747 Treffer, von denen n=184 Duplikate ausgeschlossen wurden. Zwei Reviewer prüften schließlich n=563 Titel und Abstracts auf ihre Relevanz gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2). Nachdem die abweichenden Bewertungen durch Diskussion aufgelöst worden waren, wurden n=549 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Es wurden n=14 Publikationen auf Volltext gesichtet und davon wurden n=8 Publikationen ausgeschlossen.

1	Anderlini, P., Saliba, R. M., Ledesma, C., Plair, T., Alousi, A. M., Hosing, C. M., Khouri, I. F., Nieto, Y., Popat, U. R., Shpall, E. J., Fanale, M. A., Hagemeister, F. B., Oki, Y., Neelapu, S., Romaguera, J. E., Younes, A., Champlin, R. E.; Gemcitabine, Fludarabine, and Melphalan for Reduced-Intensity Conditioning and Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma; Biology of Blood and Marrow Transplantation; 2016;22(7).	A1, Patientenpopulation (nicht vergleichbar)
2	Bartlett, N. L., Chen, R., Fanale, M. A., Brice, P., Gopal, A., Smith, S. E., Advani, R., Matous, J. V., Ramchandren, R., Rosenblatt, J. D., Huebner, D., Levine, P., Grove, L., Forero-Torres, A.; Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies; Journal of hematology & oncology; 2014;7.	A1, Patientenpopulation
3	Chen, R., Gopal, A. K., Smith, S. E., Ansell, S. M., Rosenblatt, J. D., Savage, K. J., Connors, J. M., Engert, A., Larsen, E. K., Huebner, D., Fong, A., Younes, A.; Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma; Blood; 2016;128(12).	A3, keine Endpunkte für relevante Patientenpopulation berichtet
4	Garciaz, S., Coso, D., Peyrade, F., Furst, S., Duran, S., Chetaille, B., Brenot-Rossi, I., Devillier, R., Granata, A., Blaise, D., Bouabdallah, R.; Brentuximab vedotin followed by allogeneic transplantation as salvage regimen in patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma; Hematological Oncology; 2014;32(4).	A3, keine Endpunkte für relevante Patientenpopulation berichtet
5	Magyari, F., Barna, S., Husi, K., Simon, Z., Miltenyi, Z., Varoczy, L., Udvardy, M., Illes, A.; Alternative salvage regimens for relapsed/refractory classical Hodgkin's lymphoma; Hematology; 2016;21(7).	A4; keine zugelassene Therapie
6	Moskowitz, A. J., Schoder, H., Yahalom, J., McCall, S. J., Fox, S. Y., Gerecitano, J., Grewal, R., Hamlin, P. A., Horwitz, S., Kobos, R., Kumar, A., Matasar, M., Noy, A., Palomba, M. L., Perales, M. A., Portlock, C. S., Sauter, C., Shukla, N., Steinherz, P., Straus, D., Trippett, T., Younes, A., Zelenetz, A., Moskowitz, C. H.; PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study; Lancet Oncology; 2015;16(3).	A5, Dosierung nicht nach Fachinformation
7	Salihoglu, A., Elverdi, T., Karadogan, I., Paydas, S., Ozdemir, E., Erdem, G., Karadurmus, N., Akyol, G., Kaynar, L., Yegin, Z., Sucak, G., Ozkocaman, V., Topcuoglu, P., Ozcan, M., Birtas, E., Goker, H., Baslar, Z., Ferhanoglu, B.; Brentuximab vedotin for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: experience in Turkey; Annals of Hematology; 2015;94(3).	A3, keine Endpunkte für relevante Patientenpopulation berichtet
8	Zinzani, P. L., Viviani, S., Anastasia, A., Vitolo, U., Luminari, S., Zaja, F., Corradini, P., Spina, M., Brusamolino, E., Gianni, A. M., Santoro, A., Botto, B., Derenzini, E., Pellegrini, C., Argnani, L.; Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: the Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical trials; Haematologica; 2013;98(8).	A3, keine Endpunkte für relevante Patientenpopulation berichtet

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
1	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Brentuximab Vedotin in Treating Older Patients With Untreated Hodgkin Lymphoma. NCT02758717 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758717. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
2	clinicaltrials.gov. Ipilimumab, Nivolumab, and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT01896999 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896999. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
3	clinicaltrials.gov. A Study of Brentuximab Vedotin Combined With Nivolumab for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT02572167 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572167. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
4	clinicaltrials.gov. A Study of Nivolumab + Brentuximab Vedotin in Children, Adolescents, and Young Adults With Classic Hodgkin Lymphoma (cHL) After Failure of First Line Therapy, Followed by Brentuximab Vedotin + Bendamustine for Participants With a Suboptimal Response (CheckMate 744). NCT02927769 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927769. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
5	clinicaltrials.gov. Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Sarcomas. NCT02304458 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304458. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
6	clinicaltrials.gov. Ipilimumab or Nivolumab in Treating Patients With Relapsed Hematologic Malignancies After Donor Stem Cell Transplant. NCT01822509 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822509. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
7	ICTRP WHO. A Study of Nivolumab + Brentuximab Vedotin in Children, Adolescents, and Young Adults With Classic Hodgkin Lymphoma (cHL) After Failure of First Line Therapy, Followed by Brentuximab Vedotin + Bendamustine for Participants With a Suboptimal Response CheckMate 744. NCT02927769 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02927769. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
8	ICTRP WHO. Nivolumab and Brentuximab Vedotin in Treating Older Patients With Untreated Hodgkin Lymphoma. NCT02758717 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758717. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
9	ICTRP WHO. The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch national study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to improve patient access to commercially available, registered anti-cancer drugs that target specific cancer cell alterations, to determine the efficacy of these drugs when used for treatment of patients with advanced cancers, harboring alterations that can potentially be targeted by these drugs. EUCTR2015-004398-33-NL [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004398-33-NL. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
10	ICTRP WHO. A Safety and Effectiveness Study of Nivolumab in Combination With Brentuximab Vedotin to Treat Non-Hodgkin Lymphomas CheckMate 436. NCT02581631 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02581631. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
11	ICTRP WHO. A Study of Brentuximab Vedotin Combined With Nivolumab for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT02572167 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02572167. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
12	ICTRP WHO. Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Sarcomas. NCT02304458 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02304458. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
13	ICTRP WHO. Study of the Safety and Tolerability of Urelumab Administered in Combination with Nivolumab Solid Tumors and B-cell Non-Hodgkins Lymphoma. EUCTR2014-002241-22-ES [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002241-22-ES. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
14	ICTRP WHO. Study of Nivolumab in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) That Have Either Failed or Are Not Eligible for Autologous Stem Cell Transplant. EUCTR2013-003621-28-GB [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003621-28-GB. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
15	ICTRP WHO. Study of Nivolumab in subjects with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL). EUCTR2013-003645-42-GB [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003645-42-GB. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
16	ICTRP WHO. Ipilimumab, Nivolumab, and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT01896999 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01896999. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
17	ICTRP WHO. Ipilimumab or Nivolumab in Treating Patients With Relapsed Hematologic Malignancies After Donor Stem Cell Transplant. NCT01822509 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01822509. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
18	EU Clinical Trials Register. A Single-Arm, Open-Label Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) After Failure of Autologous Stem Cell Transplant (ASCT.... 2013-003621-28 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003621-28. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
19	EU Clinical Trials Register. A single arm, Open-Label Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) Revised protocol 02, including amendment 03. 2013-003645-42 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003645-42. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
20	EU Clinical Trials Register. A Phase 1/2 Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety and Tolerability of Urelumab Administered in Combination with Nivolumab in Advanced /Metastatic Solid Tumors and B Cell Non-Hodg.... 2014-002241-22 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002241-22. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
21	EU Clinical Trials Register. A PHASE 1/2 STUDY OF NIVOLUMAB (IND# 124729) IN CHILDREN, ADOLESCENTS, AND YOUNG ADULTS WITH RECURRENT OR REFRACTORY SOLID TUMORS AS A SINGLE AGENT AND IN COMBINATION WITH IPILIMUMAB. 2014-005674-11 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005674-11. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
22	EU Clinical Trials Register. A Phase I/ II Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Nivolumab in Combination with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed Refractory Non Hodgkin Lymphomas with CD30 Expression. 2015-003286-28 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003286-28. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
23	EU Clinical Trials Register. The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch National Study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to Facilitate Patient Access to Commercially Available, Targeted A.... 2015-004398-33 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004398-33. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
24	PharmNet.Bund. A single arm, Open-Label Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL). Protocol Amendment Number 01 , country-specific, version 1.0, dated 27-nov-2013 Revised protocol 02, including amendment 03. 2013-003645-42 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
25	PharmNet.Bund. A Single-Arm, Open-Label Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) After Failure of Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) or After At Least Two Prior Multi-Agent Chemotherapy Regimens in Subjects Who Are Not Candidates for ASCT. Protocol Amendment Number 02, country-specific, version 1.0, dated 02-jan-2014 Revised Protocol 02 including Amendment 03. 2013-003621-28 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
1	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Brentuximab Vedotin in Treating Older Patients With Untreated Hodgkin Lymphoma. NCT02758717 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758717. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
2	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin and Bendamustine for the Treatment of Hodgkin Lymphoma and Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) (SGN+Benda). NCT01657331 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01657331. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
3	clinicaltrials.gov. Ipilimumab, Nivolumab, and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT01896999 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896999. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
4	clinicaltrials.gov. Everolimus and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT02254239 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02254239. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
5	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT01780662 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780662. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
6	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II-IV HIV-Associated Hodgkin Lymphoma. NCT01771107 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01771107. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
7	clinicaltrials.gov. Adcetris (Brentuximab Vedotin), Combination Chemotherapy, and Radiation Therapy in Treating Younger Patients With Stage IIB, IIIB and IV Hodgkin Lymphoma. NCT01920932 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01920932. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
8	clinicaltrials.gov. A Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT01990534 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990534. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
9	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin Before Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hodgkin Lymphoma. NCT02758717 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758717. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt A12, noch keine Ergebnisse verfügbar
10	clinicaltrials.gov. Novel PI3K Delta Inhibitor TGR-1202, in Combination With Brentuximab Vedotin for Hodgkin's Lymphoma Patients. NCT02164006 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164006. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
11	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin Plus AD in Non-bulky Limited Stage Hodgkin Lymphoma. NCT02505269 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02505269. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
12	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma (BV-ICE). NCT02227199 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227199. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
13	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Younger Patients With Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma. NCT02166463 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02166463. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
14	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Transplant Eligible Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT01508312 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01508312. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
15	clinicaltrials.gov. Ibrutinib and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT02744612 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744612. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
16	clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. NCT01950364 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01950364. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
17	clinicaltrials.gov. Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. NCT01492088 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01492088. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
18	clinicaltrials.gov. Study of Brentuximab Vedotin Combined With Bendamustine in Patients With Hodgkin Lymphoma. NCT01874054 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01874054. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
19	clinicaltrials.gov. A Study of Brentuximab Vedotin Combined With Nivolumab for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT02572167 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572167. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
20	clinicaltrials.gov. A Study of Brentuximab Vedotin in Adults Age 60 and Above With Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma (HL). NCT01716806 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01716806. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
21	clinicaltrials.gov. Temsirolimus and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT01902160 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01902160. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
22	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin or B-CAP in the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Classical Hodgkin Lymphoma (B-CAP). NCT02191930 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02191930. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
23	clinicaltrials.gov. A Pilot Trial of AVD and Brentuximab Vedotin (SGN-35) in the Treatment of Stage III-IV HIV-associated Hodgkin Lymphoma (AMC-085). NCT02298257 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298257. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
24	clinicaltrials.gov. A Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Hodgkin Lymphoma Unsuitable for Chemotherapy Due to Age, Frailty or Co-morbidity (BREVITY). NCT02567851 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02567851. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
25	clinicaltrials.gov. Induction Chemo w/ABVD Followed by Brentuximab Vedotin Consolidation in Newly Diagnosed, Non-Bulky Stage I/II Hodgkin Lymphoma. NCT01578967 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01578967. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
26	clinicaltrials.gov. Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-204/KEYNOTE-204). NCT02684292 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684292. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
27	clinicaltrials.gov. Mocetinostat (MGCD0103) Plus Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT02429375 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429375. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
28	clinicaltrials.gov. A Phase II Study of Brentuximab Vedotin (BV) in the Treatment of Elderly Hodgkin Lymphoma (HL) Patients at First Relapse or With Primary Refractory Disease. (FIL BVHD01). NCT02227433 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227433. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
29	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin Plus AVD in Limited-stage Hodgkin Lymphoma. NCT01534078 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534078. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
30	clinicaltrials.gov. Phase I/II Feasibility Study Combining Brentuximab Vedotin With Second Line Salvage Chemotherapy (DHAP) in Hodgkin Lymphoma Patients. NCT02280993 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280993. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
31	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin (Recombinant) for IV Infusion - Special Drug Use Surveillance (All-case Surveillance) "Relapsed or Refractory CD30+ Hodgkin's Lymphoma or Anaplastic Large Cell Lymphoma". NCT02139592 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02139592. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
32	clinicaltrials.gov. A Pilot Phase II Study With BRENTUXIMAB VEDOTIN as Pre-ASCT Induction Therapy in Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma Patients Non Responding to IGEV Salvage Treatment. NCT02244021 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02244021. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
33	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin Combined With AVD Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed Early Stage, Unfavorable Risk Hodgkin Lymphoma. NCT01868451 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868451. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
34	clinicaltrials.gov. Immunotherapy Following Reduced Intensity Conditioning and Allogeneic Stem Cell Transplant for Poor Risk CD30+ Hodgkin Lymphoma Patients. NCT02098512 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02098512. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
35	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin Followed by ABVD in Patients With Previously Untreated Hodgkin Lymphoma. NCT02275598 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275598. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
36	clinicaltrials.gov. Evaluation Study of Brentuximab Vedotin in Pre-transplant Induction and Consolidation for Relapsed or Refractory HL. NCT02243436 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02243436. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt A12, noch keine Ergebnisse verfügbar
37	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin + Rituximab as Frontline Therapy for Pts w/ CD30+ and/or EBV+ Lymphomas. NCT01805037 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805037. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
38	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin as Consolidation Treatment in Patients With Stage I/II HL and PET Positivity After 2 Cycles of ABVD (BRAPP2). NCT02298283 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298283. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
39	clinicaltrials.gov. A Study of Nivolumab + Brentuximab Vedotin in Children, Adolescents, and Young Adults With Classic Hodgkin Lymphoma (cHL) After Failure of First Line Therapy, Followed by Brentuximab Vedotin + Bendamustine for Participants With a Suboptimal Response (CheckMate 744). NCT02927769 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927769. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
40	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin Associated With Chemotherapy in Untreated Patients With Hodgkin Lymphoma. (BREACH). NCT02292979 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292979. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
41	clinicaltrials.gov. Phase 3 Frontline Therapy Trial in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. NCT01712490 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01712490. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
42	clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study of Brentuximab Vedotin Combined With Multi-Agent Chemotherapy for Hodgkin Lymphoma. NCT01060904 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01060904. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
43	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin in Refractory/Relapsed Hodgkin Lymphoma Treated by ICE (BV-ICE). NCT02686346 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02686346. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
44	clinicaltrials.gov. A Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients at High Risk of Residual Hodgkin Lymphoma Following Stem Cell Transplant (The AETHERA Trial). NCT01100502 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100502. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
45	clinicaltrials.gov. Study of Rituximab and Brentuximab Vedotin for Relapsed Classical Hodgkin Lymphoma. NCT01900496 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01900496. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
46	clinicaltrials.gov. A Pivotal Open-Label Trial of Brentuximab Vedotin for Hodgkin Lymphoma. NCT00848926 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00848926. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
47	clinicaltrials.gov. Brentuximab for Newly Diagnosed Hodgkin Disease. NCT02398240 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02398240. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
48	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Older Patients With Previously Untreated Stage II-IV Hodgkin Lymphoma . NCT01476410 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476410. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
49	clinicaltrials.gov. Hodgkin Lymphoma Treatment With Adcetris and Levact in the Old Patient (HALO). NCT02467946 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02467946. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
50	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory CD30+ Lymphoma. NCT01703949 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703949. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
51	clinicaltrials.gov. SGN-30 and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT00337194 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337194. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
52	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin in High-Risk CD30+ Lymphoma Post Allogeneic Stem Cell Transplantation (AlloSCT). NCT02169505 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169505. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
53	clinicaltrials.gov. A Treatment-Option Protocol to Provide Brentuximab Vedotin to Eligible Patients Completing Studies SGN35-005 or C25001. NCT01196208 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01196208. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
54	clinicaltrials.gov. Targeted BEACOPP Variants in Patients With Newly Diagnosed Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. NCT01569204 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569204. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
55	clinicaltrials.gov. Study of Pembrolizumab With Chemotherapy in Patients With Advanced Lymphoma (PembroHeme). NCT02408042 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02408042. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
56	clinicaltrials.gov. HD21 for Advanced Stages. NCT02661503 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661503. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
57	clinicaltrials.gov. Clinical Pharmacology Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). NCT01026415 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01026415. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
58	clinicaltrials.gov. Cardiac Safety Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). NCT01026233 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01026233. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
59	clinicaltrials.gov. A Brentuximab Vedotin Trial for Patients Who Have Previously Participated in a Brentuximab Vedotin Study. NCT00947856 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947856. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
60	clinicaltrials.gov. A Phase II Study With Bendamustine Plus Brentuximab Vedotin in Hodgkin's Lymphoma and CD30+ Peripheral T-cell Lymphoma in First Salvage Setting: the BBV Regimen (FIL-BBV). NCT02499627 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499627. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
61	clinicaltrials.gov. A Safety/Efficacy Study of SGN-30 (Antibody) in Patients With Refractory or Recurrent CD30+ Hematologic Malignancies. NCT00051597 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00051597. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
62	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin After Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies. NCT01620229 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620229. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
63	clinicaltrials.gov. A Phase I Dose Escalation Study of SGN-35 Alone and in Combination With Gemcitabine for CD30-Positive Malignancies. NCT00649584 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00649584. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
64	clinicaltrials.gov. Phase I Open-Label Dose Finding Study of SGN-35 for CD30 Positive Hematologic Malignancies. NCT00430846 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00430846. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
65	clinicaltrials.gov. Study of SGN-30 (Antibody) in Patients With Refractory or Recurrent Anaplastic Large Cell Lymphoma. NCT00079755 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079755. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
66	clinicaltrials.gov. A Phase II Study of MDX-060 in Subjects With Relapsed or Refractory Hodgkin's Disease. NCT00284804 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00284804. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
67	ICTRP WHO. A Study of Nivolumab + Brentuximab Vedotin in Children, Adolescents, and Young Adults With Classic Hodgkin Lymphoma (cHL) After Failure of First Line Therapy, Followed by Brentuximab Vedotin + Bendamustine for Participants With a Suboptimal Response CheckMate 744. NCT02927769 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02927769. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
68	ICTRP WHO. Nivolumab and Brentuximab Vedotin in Treating Older Patients With Untreated Hodgkin Lymphoma. NCT02758717 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758717. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
69	ICTRP WHO. Ibrutinib and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT02744612 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02744612. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
70	ICTRP WHO. Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-204/KEYNOTE-204). NCT02684292 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684292. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
71	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin in Refractory/Relapsed Hodgkin Lymphoma Treated by ICE BV-ICE. NCT02686346 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02686346. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
72	ICTRP WHO. Study of Brentuximab Vedotin in refractory / relapsed Hodgkin lymphoma patients who are treated by chemotherapy (ICE). EUCTR2014-002722-13-FR [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002722-13-FR. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
73	ICTRP WHO. A study to improve the treatment in the first-line treatmend of advanced stage Hodgkin lymphoma. EUCTR2014-005130-55-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005130-55-DE. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
74	ICTRP WHO. A Safety and Effectiveness Study of Nivolumab in Combination With Brentuximab Vedotin to Treat Non-Hodgkin Lymphomas CheckMate 436. NCT02581631 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02581631. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
75	ICTRP WHO. A Study of Brentuximab Vedotin Combined With Nivolumab for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT02572167 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02572167. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
76	ICTRP WHO. A study to compare the safety and efficiacy of Brentuximab Vedotin when given with Bendamustine and Rituximab, compared to Bendamustine and Rituximab only in patients with relapsed or refactory CD-30 positive diffuse large B cell lymphoma. EUCTR2015-001671-51-CZ [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001671-51-CZ. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
77	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin Plus AD in Non-bulky Limited Stage Hodgkin Lymphoma. NCT02505269 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02505269. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
78	ICTRP WHO. Mocetinostat (MGCD0103) Plus Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT02429375 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02429375. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
79	ICTRP WHO. Study of Pembrolizumab With Chemotherapy in Patients With Advanced Lymphoma (PembroHeme). NCT02408042 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02408042. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
80	ICTRP WHO. Brentuximab for Newly Diagnosed Hodgkin Disease. NCT02398240 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02398240. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
81	ICTRP WHO. A Pilot Trial of AVD and Brentuximab Vedotin (SGN-35) in the Treatment of Stage III-IV HIV-associated Hodgkin Lymphoma AMC-085. NCT02298257 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02298257. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
82	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin as Consolidation Treatment in Patients With Stage I/II HL and PET Positivity After 2 Cycles of ABVD BRAPP2. NCT02298283 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02298283. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
83	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin Associated With Chemotherapy in Untreated Patients With Hodgkin Lymphoma. BREACH. NCT02292979 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292979. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
84	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin Followed by ABVD in Patients With Previously Untreated Hodgkin Lymphoma. NCT02275598 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02275598. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
85	ICTRP WHO. To Assess the Efficacy of Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory CD30-positive Non-Hodgkin Lymphomas Other Than Anaplastic Large Cell Lymphoma BRAN. NCT02280785 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02280785. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
86	ICTRP WHO. Everolimus and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT02254239 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02254239. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
87	ICTRP WHO. A Pilot Phase II Study With BRENTUXIMAB VEDOTIN as Pre-ASCT Induction Therapy in Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma Patients Non Responding to IGEV Salvage Treatment. NCT02244021 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02244021. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
88	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma BV-ICE. NCT02227199 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227199. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
89	ICTRP WHO. BRENTUXIMAB VEDOTIN ASSOCIATED WITH CHEMOTHERAPY IN UNTREATED PATIENTS WITH STAGE I/II UNFAVOURABLE HODGKIN LYMPHOMA - A RANDOMIZED STUDY. EUCTR2013-000182-37-FR [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000182-37-FR. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
90	ICTRP WHO. A Phase II Study of Brentuximab Vedotin (BV) in the Treatment of Elderly Hodgkin Lymphoma (HL) Patients at First Relapse or With Primary Refractory Disease. FIL BVHD01. NCT02227433 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227433. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
91	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin or B-CAP in the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Classical Hodgkin Lymphoma B-CAP. NCT02191930 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02191930. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
92	ICTRP WHO. A pilot phase II study with BRENTUXIMAB VEDOTIN as pre-ASCT induction therapy in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma patients non responding to IGEV salvage treatment. EUCTR2013-003934-33-IT [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003934-33-IT. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
93	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Younger Patients With Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma. NCT02166463 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02166463. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
94	ICTRP WHO. Novel PI3K Delta Inhibitor TGR-1202, in Combination With Brentuximab Vedotin for Hodgkin's Lymphoma Patients. NCT02164006 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02164006. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
95	ICTRP WHO. PHASE I-II CLINICAL TRIAL FOR THE EVALUATION OF THE ROLE OF BRENTUXIMAB VEDOTIN PLUS ETOPOSIDE, SOLUMODERIN, HIGH DOSE ARA-C AND CIS-PLATIN IN THE TRANSPLANT AND POST-TRANSPLANT MANAGEMENT FOR PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA. EUCTR2014-000835-17-ES [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000835-17-ES. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
96	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin (Recombinant) for IV Infusion - Special Drug Use Surveillance (All-case Surveillance) "Relapsed or Refractory CD30+ Hodgkin's Lymphoma or Anaplastic Large Cell Lymphoma". NCT02139592 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02139592. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
97	ICTRP WHO. Immunotherapy Following Reduced Intensity Conditioning and Allogeneic Stem Cell Transplant for Poor Risk CD30+ Hodgkin Lymphoma Patients. NCT02098512 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02098512. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
98	ICTRP WHO. Phase I/II feasibility study combining Brentuximab Vedotin (Adcetris) with second line salvage chemotherapy (DHAP) in Hodgkin lymphoma patients refractory to first line chemotherapy or in first relapse who are eligible for high dose treatment followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation. EUCTR2012-003097-45-NL [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003097-45-NL. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
99	ICTRP WHO. A Phase 1 Study in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. NCT01950364 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01950364. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
100	ICTRP WHO. Phase 4 Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma Not Suitable for Stem Cell Transplantation or Multiagent Chemotherapy. EUCTR2013-000232-10-CZ [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000232-10-CZ. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
101	ICTRP WHO. Study of Brentuximab Vedotin Combined With RCHOP or RCHP in Front-line Treatment of Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). NCT01925612 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01925612. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
102	ICTRP WHO. Adcetris (Brentuximab Vedotin), Combination Chemotherapy, and Radiation Therapy in Treating Younger Patients With Stage IIB, IIIB and IV Hodgkin Lymphoma. NCT01920932 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01920932. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
103	ICTRP WHO. Temsirolimus and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT01902160 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01902160. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
104	ICTRP WHO. Ipilimumab, Nivolumab, and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT01896999 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01896999. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
105	ICTRP WHO. A study of brentuximab vedotin in patients with Hodgkin lymphoma who are unsuitable for chemotherapy. EUCTR2012-000214-11-GB [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000214-11-GB. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
106	ICTRP WHO. Study of Brentuximab Vedotin Combined With Bendamustine in Patients With Hodgkin Lymphoma. NCT01874054 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01874054. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
107	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin Combined With AVD Chemotherapy and Involved-Site Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Early Stage, Unfavorable Risk Hodgkin Lymphoma. NCT01868451 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01868451. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
108	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin + Rituximab as Frontline Therapy for Pts w/ CD30+ and/or EBV+ Lymphomas. NCT01805037 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01805037. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
109	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT01780662 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01780662. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
110	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II-IV HIV-Associated Hodgkin Lymphoma.	A2, Indikation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT01771107 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01771107. Aufgerufen am: 17.10.2016.	
111	ICTRP WHO. A comparison of brentuximab vedotin and CHP with standard-of-care CHOP in the treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas. EUCTR2012-002751-42-GB [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002751-42-GB. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
112	ICTRP WHO. Phase 3 Frontline Therapy Trial in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. NCT01712490 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01712490. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
113	ICTRP WHO. A Study of Brentuximab Vedotin in Adults Age 60 and Above With Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma (HL). NCT01716806 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01716806. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
114	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory CD30+ Lymphoma. NCT01703949 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703949. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
115	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin and Bendamustine for the Treatment of Hodgkin Lymphoma and Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) SGN+Benda. NCT01657331 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01657331. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
116	ICTRP WHO. A pilot phase II study to assess the efficacy of Brentuximab Vedotin administered sequentally with ABVD chemotherapy in patients with untreated Hodgkin Lymphoma. EUCTR2012-002012-46-IT [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002012-46-IT. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
117	ICTRP WHO. Targeted BEACOPP variants in patients with newly diagnosed advanced classical Hodgkin Lymphoma. EUCTR2011-005082-21-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005082-21-DE. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
118	ICTRP WHO. Induction Chemo w/ABVD Followed by Brentuximab Vedotin Consolidation in Newly Diagnosed, Non-Bulky Stage I/II Hodgkin Lymphoma. NCT01578967 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01578967. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
119	ICTRP WHO. Targeted BEACOPP Variants in Patients With Newly Diagnosed Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. NCT01569204 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01569204. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
120	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin Plus AVD in Limited-stage Hodgkin Lymphoma. NCT01534078 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01534078. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
121	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Transplant Eligible	A4, Intervention nicht

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT01508312 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01508312. Aufgerufen am: 17.10.2016.	erfüllt
122	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Older Patients With Previously Untreated Stage II-IV Hodgkin Lymphoma. NCT01476410 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01476410. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
123	ICTRP WHO. Study of Brentuximab Vedotin in Children and Adolescents With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. EUCTR2011-001240-29-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001240-29-DE. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
124	ICTRP WHO. A Study of Brentuximab Vedotin in Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. NCT01421667 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01421667. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
125	ICTRP WHO. Pilot Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With MF With Variable CD30 Expression Level. NCT01396070 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01396070. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
126	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin Before Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hodgkin Lymphoma. NCT01393717 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01393717. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt A12, noch keine Ergebnisse verfügbar
127	ICTRP WHO. An open-label, phase 2/3, treatment-option protocol of brentuximab vedotin in patients with progression of Hodgkin lymphoma. EUCTR2010-020363-21-FR [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020363-21-FR. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
128	ICTRP WHO. 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). EUCTR2009-016947-20-FR [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016947-20-FR. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
129	ICTRP WHO. A Phase 1 Study of Brentuximab Vedotin Combined With Multi-Agent Chemotherapy for Hodgkin Lymphoma. NCT01060904 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01060904. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
130	ICTRP WHO. Cardiac Safety Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). NCT01026233 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01026233. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
131	ICTRP WHO. Clinical Pharmacology Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). NCT01026415 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01026415.	A4, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Aufgerufen am: 17.10.2016.	
132	ICTRP WHO. A Brentuximab Vedotin Trial for Patients Who Have Previously Participated in a Brentuximab Vedotin Study. NCT00947856 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00947856. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
133	ICTRP WHO. A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma (HL). EUCTR2008-006034-10-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006034-10-DE. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
134	ICTRP WHO. A Phase 2 open label trial of SGN-35 for systemic anaplastic large cell lymphoma. EUCTR2008-006035-12-BE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006035-12-BE. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
135	EU Clinical Trials Register. A Single-arm Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma Who Are Not Suitable for Stem Cell Transplantation or Multiagent Chemotherapy. 2013-000232-10 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000232-10. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
136	EU Clinical Trials Register. A pilot phase II study to assess the efficacy of Brentuximab Vedotin administered sequentally with ABVD chemotherapy in patients with untreated Hodgkin Lymphoma. 2012-002012-46 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002012-46. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
137	EU Clinical Trials Register. Non-Comparative, Multi-Cohort, Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Subjects. 2014-001509-42 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001509-42. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
138	EU Clinical Trials Register. Brentuximab vedotin or B-CAP in the treatment of older patients with newly diagnosed classical Hodgkin Lymphoma – a GHSG-NLG Intergroup Phase II trial –. 2013-003990-89 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003990-89. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
139	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of A+AVD Versus ABVD as Frontline Therapy in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. 2011-005450-60 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005450-60. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
140	EU Clinical Trials Register. Phase I/II feasibility study of Brentuximab Vedotin in refractory / relapsed Hodgkin lymphoma patients who are treated by chemotherapy (ICE) in second line and eligible for autologous transplantation. 2014-002722-13 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002722-13. Aufgerufen am:	A4, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	17.10.2016.	
141	EU Clinical Trials Register. A Phase III, Randomized, Open-label, Clinical Trial to Compare Pembrolizumab with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. 2015-005053-12 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005053-12. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
142	EU Clinical Trials Register. PHASE I-II CLINICAL TRIAL FOR THE EVALUATION OF THE ROLE OF BRENTUXIMAB VEDOTIN PLUS ETOPOSIDE, SOLUMODERIN, HIGH DOSE ARA-C AND CIS-PLATIN IN THE TRANSPLANT AND POST-TRANSPLANT MANAGEMENT FOR PATI.... 2014-000835-17 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000835-17. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
143	EU Clinical Trials Register. An open-label, phase 2/3, treatment-option protocol of brentuximab vedotin in patients with progression of Hodgkin lymphoma. 2010-020363-21 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020363-21. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
144	EU Clinical Trials Register. A Phase 1/2 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. 2011-001240-29 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001240-29. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
145	EU Clinical Trials Register. BRENTUXIMAB VEDOTIN ASSOCIATED WITH CHEMOTHERAPY IN UNTREATED PATIENTS WITH STAGE I/II UNFAVOURABLE HODGKIN LYMPHOMA - A RANDOMIZED PHASE II LYSA-FIL-EORTC INTERGROUP STUDY. 2013-000182-37 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000182-37. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
146	EU Clinical Trials Register. A Phase II clinical trial of MK-3475 (pembrolizumab) in subjects with relapsed or refractory (R/R) classical Hodgkin Lymphoma (cHL). 2014-004482-24 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004482-24. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
147	EU Clinical Trials Register. Phase I/II feasibility study combining Brentuximab Vedotin (Adcetris) with second line salvage chemotherapy (DHAP) in Hodgkin lymphoma patients refractory to first line chemotherapy or in first rel.... 2012-003097-45 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003097-45. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
148	EU Clinical Trials Register. Targeted BEACOPP variants in patients with newly diagnosed advanced classical Hodgkin Lymphoma. 2011-005082-21 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005082-21. Aufgerufen am:	A2, Indikation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	17.10.2016.	
149	EU Clinical Trials Register. A single-arm, open label, multi-center phase II study investigating oral everolimus tablets with dose titration in pediatric patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. 2013-000256-18 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000256-18. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
150	EU Clinical Trials Register. BREVITY: A phase II study of brentuximab vedotin using a response adapted design in patients with Hodgkin lymphoma unsuitable for chemotherapy due to age, frailty or co-morbidity. 2012-000214-11 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000214-11. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
151	EU Clinical Trials Register. 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 resid.... 2009-016947-20 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016947-20. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
152	EU Clinical Trials Register. A Phase I/ II Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Nivolumab in Combination with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed Refractory Non Hodgkin Lymphomas with CD30 Expression. 2015-003286-28 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003286-28. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
153	EU Clinical Trials Register. GHSG-AFM13 An open-label, randomized, multicenter phase II trial with AFM13 in patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma. 2014-004036-19 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004036-19. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
154	EU Clinical Trials Register. HD21 for advanced stages: Treatment optimization trial in the first-line treatment of advanced stage Hodgkin lymphoma; comparison of 6 cycles of escalated BEACOPP with 6 cycles of BrECADD. 2014-005130-55 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005130-55. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
155	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of brentuximab vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. 2010-024215-14 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024215-14. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
156	EU Clinical Trials Register. A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma (HL). 2008-006034-10 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006034-10. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
157	EU Clinical Trials Register. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) versus CHOP in the frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas. 2012-002751-42 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002751-42. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
158	EU Clinical Trials Register. A RANDOMIZED, OPEN LABEL, PHASE 2 STUDY OF RITUXIMAB AND BENDAMUSTINE WITH OR WITHOUT BRENTUXIMAB VEDOTIN FOR RELAPSED OR REFRACTORY CD30-POSITIVE DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA. 2015-001671-51 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001671-51. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
159	EU Clinical Trials Register. A phase 2 study of brentuximab vedotin in combination with standard of care treatment (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone [RCHOP]) or RCHP (rituximab, cyclophosph.... 2015-004741-54 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004741-54. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
160	EU Clinical Trials Register. A pilot phase II study with BRENTUXIMAB VEDOTIN as pre-ASCT induction therapy in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma patients non responding to IGEV salvage treatment. 2013-003934-33 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003934-33. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
161	EU Clinical Trials Register. Treatment with SGN-35 in patients with CD30-positive hematologic malignancies who have previously participated in an SGN-35 study. 2010-019932-11 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019932-11. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
162	PharmNet.Bund. A Phase III, Randomized, Openlabel, Clinical Trial to Compare Pembrolizumab with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. 2015-005053-12 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
163	PharmNet.Bund. HD21 for advanced stages: Treatment optimization trial in the first-line treatment of advanced stage Hodgkin lymphoma; comparison of 6 cycles of escalated BEACOPP with 6 cycles of BrECADD. 2014-005130-55 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
164	PharmNet.Bund. Brentuximab vedotin or B-CAP in the treatment of older patients with newly diagnosed classical Hodgkin Lymphoma – a GHSG-NLG Intergroup Phase II trial. Brentuximab vedotin oder B-CAP in der Behandlung älterer Patienten mit Erstdiagnose eines klassischen Hodgkin Lymphoms – Eine GHSG-NLG Phase II-Studie. 2013-003990-89 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am:	A2, Indikation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	17.10.2016.	
165	PharmNet.Bund. A Single-arm Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma Who Are Not Suitable for Stem Cell Transplantation or Multiagent Chemotherapy. Eine einarmige Studie für Brentuximab Vedotin bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom, die nicht für Stammzelltransplantation oder Kombinations-Chemotherapie geeignet sind. 2013-000232-10 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
166	PharmNet.Bund. An open-label, treatment-option protocol of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma, systemic anaplastic large cell lymphoma, or CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma. 2010-020363-21 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
167	PharmNet.Bund. Targeted BEACOPP variants in patients with newly diagnosed advanced classical Hodgkin Lymphoma. Targeted BEACOPP Varianten für Patienten mit Erstdiagnose eines fortgeschrittenen klassischen Hodgkin Lymphoms. 2011-005082-21 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
168	PharmNet.Bund. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN35 (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) 2009-016947-20 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
169	PharmNet.Bund. A Phase 1/2 Study of Brentuximab Vedotin (SGN35) in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. 2011-001240-29 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
1	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Brentuximab Vedotin in Treating Older Patients With Untreated Hodgkin Lymphoma. NCT02758717 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758717. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
2	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin and Bendamustine for the Treatment of Hodgkin Lymphoma and Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) (SGN+Benda). NCT01657331 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01657331. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
3	clinicaltrials.gov. Ipilimumab, Nivolumab, and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT01896999 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896999. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
4	clinicaltrials.gov. Everolimus and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT02254239 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02254239. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
5	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT01780662 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780662. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
6	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II-IV HIV-Associated Hodgkin Lymphoma. NCT01771107 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01771107. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
7	clinicaltrials.gov. Adcetris (Brentuximab Vedotin), Combination Chemotherapy, and Radiation Therapy in Treating Younger Patients With Stage IIB, IIIB and IV Hodgkin Lymphoma. NCT01920932 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01920932. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
8	clinicaltrials.gov. A Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT01990534 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990534. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
9	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin Before Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hodgkin Lymphoma. NCT02758717 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758717. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt A12, noch keine Ergebnisse verfügbar
10	clinicaltrials.gov. Novel PI3K Delta Inhibitor TGR-1202, in Combination With Brentuximab Vedotin for Hodgkin's Lymphoma Patients. NCT02164006 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164006. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
11	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin Plus AD in Non-bulky Limited Stage Hodgkin Lymphoma. NCT02505269 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02505269. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
12	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma (BV-ICE). NCT02227199 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227199. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
13	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Younger Patients With Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma. NCT02166463 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02166463. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
14	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Transplant Eligible Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT01508312 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01508312. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
15	clinicaltrials.gov. Ibrutinib and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT02744612 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744612. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
16	clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. NCT01950364 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01950364. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
17	clinicaltrials.gov. Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. NCT01492088 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01492088. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
18	clinicaltrials.gov. Study of Brentuximab Vedotin Combined With Bendamustine in Patients With Hodgkin Lymphoma. NCT01874054 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01874054. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
19	clinicaltrials.gov. A Study of Brentuximab Vedotin Combined With Nivolumab for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT02572167 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572167. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
20	clinicaltrials.gov. A Study of Brentuximab Vedotin in Adults Age 60 and Above With Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma (HL). NCT01716806 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01716806. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
21	clinicaltrials.gov. Temsirolimus and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT01902160 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01902160. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
22	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin or B-CAP in the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Classical Hodgkin Lymphoma (B-CAP). NCT02191930 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02191930. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
23	clinicaltrials.gov. A Pilot Trial of AVD and Brentuximab Vedotin (SGN-35) in the Treatment of Stage III-IV HIV-associated Hodgkin Lymphoma (AMC-085). NCT02298257 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298257. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
24	clinicaltrials.gov. A Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Hodgkin Lymphoma Unsuitable for Chemotherapy Due to Age, Frailty or Co-morbidity (BREVITY). NCT02567851 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02567851. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
25	clinicaltrials.gov. Induction Chemo w/ABVD Followed by Brentuximab Vedotin Consolidation in Newly Diagnosed, Non-Bulky Stage I/II Hodgkin Lymphoma. NCT01578967 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01578967. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
26	clinicaltrials.gov. Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-204/KEYNOTE-204). NCT02684292 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684292. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
27	clinicaltrials.gov. Mocetinostat (MGCD0103) Plus Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT02429375 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429375. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
28	clinicaltrials.gov. A Phase II Study of Brentuximab Vedotin (BV) in the Treatment of Elderly Hodgkin Lymphoma (HL) Patients at First Relapse or With Primary Refractory Disease. (FIL BVHD01). NCT02227433 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227433. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
29	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin Plus AVD in Limited-stage Hodgkin Lymphoma. NCT01534078 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534078. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
30	clinicaltrials.gov. Phase I/II Feasibility Study Combining Brentuximab Vedotin With Second Line Salvage Chemotherapy (DHAP) in Hodgkin Lymphoma Patients. NCT02280993 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280993. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
31	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin (Recombinant) for IV Infusion - Special Drug Use Surveillance (All-case Surveillance) "Relapsed or Refractory CD30+ Hodgkin's Lymphoma or Anaplastic Large Cell Lymphoma". NCT02139592 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02139592. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
32	clinicaltrials.gov. A Pilot Phase II Study With BRENTUXIMAB VEDOTIN as Pre-ASCT Induction Therapy in Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma Patients Non Responding to IGEV Salvage Treatment. NCT02244021 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02244021. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
33	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin Combined With AVD Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed Early Stage, Unfavorable Risk Hodgkin Lymphoma. NCT01868451 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868451. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
34	clinicaltrials.gov. Immunotherapy Following Reduced Intensity Conditioning and Allogeneic Stem Cell Transplant for Poor Risk CD30+ Hodgkin Lymphoma Patients. NCT02098512 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02098512. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
35	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin Followed by ABVD in Patients With Previously Untreated Hodgkin Lymphoma. NCT02275598 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275598. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
36	clinicaltrials.gov. Evaluation Study of Brentuximab Vedotin in Pre-transplant Induction and Consolidation for Relapsed or Refractory HL. NCT02243436 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02243436. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt A12, noch keine Ergebnisse verfügbar
37	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin + Rituximab as Frontline Therapy for Pts w/ CD30+ and/or EBV+ Lymphomas. NCT01805037 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805037. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
38	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin as Consolidation Treatment in Patients With Stage I/II HL and PET Positivity After 2 Cycles of ABVD (BRAPP2). NCT02298283 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298283. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
39	clinicaltrials.gov. A Study of Nivolumab + Brentuximab Vedotin in Children, Adolescents, and Young Adults With Classic Hodgkin Lymphoma (cHL) After Failure of First Line Therapy, Followed by Brentuximab Vedotin + Bendamustine for Participants With a Suboptimal Response (CheckMate 744). NCT02927769 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927769. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
40	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin Associated With Chemotherapy in Untreated Patients With Hodgkin Lymphoma. (BREACH). NCT02292979 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292979. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
41	clinicaltrials.gov. Phase 3 Frontline Therapy Trial in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. NCT01712490 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01712490. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
42	clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study of Brentuximab Vedotin Combined With Multi-Agent Chemotherapy for Hodgkin Lymphoma. NCT01060904 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01060904. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
43	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin in Refractory/Relapsed Hodgkin Lymphoma Treated by ICE (BV-ICE). NCT02686346 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02686346. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
44	clinicaltrials.gov. A Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients at High Risk of Residual Hodgkin Lymphoma Following Stem Cell Transplant (The AETHERA Trial). NCT01100502 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100502. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
45	clinicaltrials.gov. Study of Rituximab and Brentuximab Vedotin for Relapsed Classical Hodgkin Lymphoma. NCT01900496 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01900496. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
46	clinicaltrials.gov. A Pivotal Open-Label Trial of Brentuximab Vedotin for Hodgkin Lymphoma. NCT00848926 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00848926. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
47	clinicaltrials.gov. Brentuximab for Newly Diagnosed Hodgkin Disease. NCT02398240 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02398240. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
48	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Older Patients With Previously Untreated Stage II-IV Hodgkin Lymphoma . NCT01476410 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476410. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
49	clinicaltrials.gov. Hodgkin Lymphoma Treatment With Adcetris and Levact in the Old Patient (HALO). NCT02467946 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02467946. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
50	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory CD30+ Lymphoma. NCT01703949 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703949. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
51	clinicaltrials.gov. SGN-30 and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT00337194 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337194. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
52	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin in High-Risk CD30+ Lymphoma Post Allogeneic Stem Cell Transplantation (AlloSCT). NCT02169505 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169505. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
53	clinicaltrials.gov. A Treatment-Option Protocol to Provide Brentuximab Vedotin to Eligible Patients Completing Studies SGN35-005 or C25001. NCT01196208 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01196208. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
54	clinicaltrials.gov. Targeted BEACOPP Variants in Patients With Newly Diagnosed Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. NCT01569204 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569204. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
55	clinicaltrials.gov. Study of Pembrolizumab With Chemotherapy in Patients With Advanced Lymphoma (PembroHeme). NCT02408042 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02408042. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
56	clinicaltrials.gov. HD21 for Advanced Stages. NCT02661503 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661503. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
57	clinicaltrials.gov. Clinical Pharmacology Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). NCT01026415 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01026415. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
58	clinicaltrials.gov. Cardiac Safety Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). NCT01026233 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01026233. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
59	clinicaltrials.gov. A Brentuximab Vedotin Trial for Patients Who Have Previously Participated in a Brentuximab Vedotin Study. NCT00947856 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947856. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
60	clinicaltrials.gov. A Phase II Study With Bendamustine Plus Brentuximab Vedotin in Hodgkin's Lymphoma and CD30+ Peripheral T-cell Lymphoma in First Salvage Setting: the BBV Regimen (FIL-BBV). NCT02499627 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499627. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
61	clinicaltrials.gov. A Safety/Efficacy Study of SGN-30 (Antibody) in Patients With Refractory or Recurrent CD30+ Hematologic Malignancies. NCT00051597 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00051597. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
62	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin After Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies. NCT01620229 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620229. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
63	clinicaltrials.gov. A Phase I Dose Escalation Study of SGN-35 Alone and in Combination With Gemcitabine for CD30-Positive Malignancies. NCT00649584 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00649584. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
64	clinicaltrials.gov. Phase I Open-Label Dose Finding Study of SGN-35 for CD30 Positive Hematologic Malignancies. NCT00430846 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00430846. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
65	clinicaltrials.gov. Study of SGN-30 (Antibody) in Patients With Refractory or Recurrent Anaplastic Large Cell Lymphoma. NCT00079755 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079755. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
66	clinicaltrials.gov. A Phase II Study of MDX-060 in Subjects With Relapsed or Refractory Hodgkin's Disease. NCT00284804 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00284804. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
67	ICTRP WHO. A Study of Nivolumab + Brentuximab Vedotin in Children, Adolescents, and Young Adults With Classic Hodgkin Lymphoma (cHL) After Failure of First Line Therapy, Followed by Brentuximab Vedotin + Bendamustine for Participants With a Suboptimal Response CheckMate 744. NCT02927769 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02927769. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
68	ICTRP WHO. Nivolumab and Brentuximab Vedotin in Treating Older Patients With Untreated Hodgkin Lymphoma. NCT02758717 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758717. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
69	ICTRP WHO. Ibrutinib and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT02744612 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02744612. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
70	ICTRP WHO. Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-204/KEYNOTE-204). NCT02684292 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684292. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
71	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin in Refractory/Relapsed Hodgkin Lymphoma Treated by ICE BV-ICE. NCT02686346 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02686346. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
72	ICTRP WHO. Study of Brentuximab Vedotin in refractory / relapsed Hodgkin lymphoma patients who are treated by chemotherapy (ICE). EUCTR2014-002722-13-FR [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002722-13-FR. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
73	ICTRP WHO. A study to improve the treatment in the first-line treatmend of advanced stage Hodgkin lymphoma. EUCTR2014-005130-55-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005130-55-DE. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
74	ICTRP WHO. A Safety and Effectiveness Study of Nivolumab in Combination With Brentuximab Vedotin to Treat Non-Hodgkin Lymphomas CheckMate 436. NCT02581631 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02581631. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
75	ICTRP WHO. A Study of Brentuximab Vedotin Combined With Nivolumab for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT02572167 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02572167. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
76	ICTRP WHO. A study to compare the safety and efficiacy of Brentuximab Vedotin when given with Bendamustine and Rituximab, compared to Bendamustine and Rituximab only in patients with relapsed or refactory CD-30 positive diffuse large B cell lymphoma. EUCTR2015-001671-51-CZ [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001671-51-CZ. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
77	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin Plus AD in Non-bulky Limited Stage Hodgkin Lymphoma. NCT02505269 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02505269. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
78	ICTRP WHO. Mocetinostat (MGCD0103) Plus Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT02429375 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02429375. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
79	ICTRP WHO. Study of Pembrolizumab With Chemotherapy in Patients With Advanced Lymphoma (PembroHeme). NCT02408042 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02408042. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
80	ICTRP WHO. Brentuximab for Newly Diagnosed Hodgkin Disease. NCT02398240 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02398240. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
81	ICTRP WHO. A Pilot Trial of AVD and Brentuximab Vedotin (SGN-35) in the Treatment of Stage III-IV HIV-associated Hodgkin Lymphoma AMC-085. NCT02298257 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02298257. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
82	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin as Consolidation Treatment in Patients With Stage I/II HL and PET Positivity After 2 Cycles of ABVD BRAPP2. NCT02298283 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02298283. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
83	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin Associated With Chemotherapy in Untreated Patients With Hodgkin Lymphoma. BREACH. NCT02292979 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292979. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
84	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin Followed by ABVD in Patients With Previously Untreated Hodgkin Lymphoma. NCT02275598 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02275598. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
85	ICTRP WHO. To Assess the Efficacy of Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory CD30-positive Non-Hodgkin Lymphomas Other Than Anaplastic Large Cell Lymphoma BRAN. NCT02280785 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02280785. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
86	ICTRP WHO. Everolimus and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT02254239 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02254239. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
87	ICTRP WHO. A Pilot Phase II Study With BRENTUXIMAB VEDOTIN as Pre-ASCT Induction Therapy in Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma Patients Non Responding to IGEV Salvage Treatment. NCT02244021 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02244021. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
88	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma BV-ICE. NCT02227199 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227199. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
89	ICTRP WHO. BRENTUXIMAB VEDOTIN ASSOCIATED WITH CHEMOTHERAPY IN UNTREATED PATIENTS WITH STAGE I/II UNFAVOURABLE HODGKIN LYMPHOMA - A RANDOMIZED STUDY. EUCTR2013-000182-37-FR [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000182-37-FR. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
90	ICTRP WHO. A Phase II Study of Brentuximab Vedotin (BV) in the Treatment of Elderly Hodgkin Lymphoma (HL) Patients at First Relapse or With Primary Refractory Disease. FIL BVHD01. NCT02227433 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227433. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
91	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin or B-CAP in the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Classical Hodgkin Lymphoma B-CAP. NCT02191930 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02191930. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
92	ICTRP WHO. A pilot phase II study with BRENTUXIMAB VEDOTIN as pre-ASCT induction therapy in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma patients non responding to IGEV salvage treatment. EUCTR2013-003934-33-IT [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003934-33-IT. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
93	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Younger Patients With Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma. NCT02166463 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02166463. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
94	ICTRP WHO. Novel PI3K Delta Inhibitor TGR-1202, in Combination With Brentuximab Vedotin for Hodgkin's Lymphoma Patients. NCT02164006 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02164006. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
95	ICTRP WHO. PHASE I-II CLINICAL TRIAL FOR THE EVALUATION OF THE ROLE OF BRENTUXIMAB VEDOTIN PLUS ETOPOSIDE, SOLUMODERIN, HIGH DOSE ARA-C AND CIS-PLATIN IN THE TRANSPLANT AND POST-TRANSPLANT MANAGEMENT FOR PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA. EUCTR2014-000835-17-ES [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000835-17-ES. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
96	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin (Recombinant) for IV Infusion - Special Drug Use Surveillance (All-case Surveillance) "Relapsed or Refractory CD30+ Hodgkin's Lymphoma or Anaplastic Large Cell Lymphoma". NCT02139592 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02139592. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
97	ICTRP WHO. Immunotherapy Following Reduced Intensity Conditioning and Allogeneic Stem Cell Transplant for Poor Risk CD30+ Hodgkin Lymphoma Patients. NCT02098512 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02098512. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
98	ICTRP WHO. Phase I/II feasibility study combining Brentuximab Vedotin (Adcetris) with second line salvage chemotherapy (DHAP) in Hodgkin lymphoma patients refractory to first line chemotherapy or in first relapse who are eligible for high dose treatment followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation. EUCTR2012-003097-45-NL [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003097-45-NL. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
99	ICTRP WHO. A Phase 1 Study in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. NCT01950364 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01950364. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
100	ICTRP WHO. Phase 4 Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma Not Suitable for Stem Cell Transplantation or Multiagent Chemotherapy. EUCTR2013-000232-10-CZ [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000232-10-CZ. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
101	ICTRP WHO. Study of Brentuximab Vedotin Combined With RCHOP or RCHP in Front-line Treatment of Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). NCT01925612 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01925612. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
102	ICTRP WHO. Adcetris (Brentuximab Vedotin), Combination Chemotherapy, and Radiation Therapy in Treating Younger Patients With Stage IIB, IIIB and IV Hodgkin Lymphoma. NCT01920932 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01920932. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
103	ICTRP WHO. Temsirolimus and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT01902160 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01902160. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
104	ICTRP WHO. Ipilimumab, Nivolumab, and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT01896999 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01896999. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
105	ICTRP WHO. A study of brentuximab vedotin in patients with Hodgkin lymphoma who are unsuitable for chemotherapy. EUCTR2012-000214-11-GB [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000214-11-GB. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
106	ICTRP WHO. Study of Brentuximab Vedotin Combined With Bendamustine in Patients With Hodgkin Lymphoma. NCT01874054 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01874054. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
107	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin Combined With AVD Chemotherapy and Involved-Site Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Early Stage, Unfavorable Risk Hodgkin Lymphoma. NCT01868451 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01868451. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
108	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin + Rituximab as Frontline Therapy for Pts w/ CD30+ and/or EBV+ Lymphomas. NCT01805037 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01805037. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
109	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT01780662 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01780662. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
110	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II-IV HIV-Associated Hodgkin Lymphoma.	A2, Indikation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT01771107 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01771107. Aufgerufen am: 17.10.2016.	
111	ICTRP WHO. A comparison of brentuximab vedotin and CHP with standard-of-care CHOP in the treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas. EUCTR2012-002751-42-GB [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002751-42-GB. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
112	ICTRP WHO. Phase 3 Frontline Therapy Trial in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. NCT01712490 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01712490. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
113	ICTRP WHO. A Study of Brentuximab Vedotin in Adults Age 60 and Above With Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma (HL). NCT01716806 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01716806. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
114	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory CD30+ Lymphoma. NCT01703949 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703949. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
115	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin and Bendamustine for the Treatment of Hodgkin Lymphoma and Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) SGN+Benda. NCT01657331 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01657331. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
116	ICTRP WHO. A pilot phase II study to assess the efficacy of Brentuximab Vedotin administered sequentally with ABVD chemotherapy in patients with untreated Hodgkin Lymphoma. EUCTR2012-002012-46-IT [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002012-46-IT. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
117	ICTRP WHO. Targeted BEACOPP variants in patients with newly diagnosed advanced classical Hodgkin Lymphoma. EUCTR2011-005082-21-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005082-21-DE. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
118	ICTRP WHO. Induction Chemo w/ABVD Followed by Brentuximab Vedotin Consolidation in Newly Diagnosed, Non-Bulky Stage I/II Hodgkin Lymphoma. NCT01578967 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01578967. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
119	ICTRP WHO. Targeted BEACOPP Variants in Patients With Newly Diagnosed Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. NCT01569204 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01569204. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
120	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin Plus AVD in Limited-stage Hodgkin Lymphoma. NCT01534078 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01534078. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
121	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Transplant Eligible	A4, Intervention nicht

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT01508312 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01508312. Aufgerufen am: 17.10.2016.	erfüllt
122	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Older Patients With Previously Untreated Stage II-IV Hodgkin Lymphoma. NCT01476410 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01476410. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
123	ICTRP WHO. Study of Brentuximab Vedotin in Children and Adolescents With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. EUCTR2011-001240-29-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001240-29-DE. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
124	ICTRP WHO. A Study of Brentuximab Vedotin in Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. NCT01421667 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01421667. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
125	ICTRP WHO. Pilot Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With MF With Variable CD30 Expression Level. NCT01396070 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01396070. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
126	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin Before Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hodgkin Lymphoma. NCT01393717 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01393717. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt A12, noch keine Ergebnisse verfügbar
127	ICTRP WHO. An open-label, phase 2/3, treatment-option protocol of brentuximab vedotin in patients with progression of Hodgkin lymphoma. EUCTR2010-020363-21-FR [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020363-21-FR. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
128	ICTRP WHO. 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). EUCTR2009-016947-20-FR [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016947-20-FR. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
129	ICTRP WHO. A Phase 1 Study of Brentuximab Vedotin Combined With Multi-Agent Chemotherapy for Hodgkin Lymphoma. NCT01060904 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01060904. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
130	ICTRP WHO. Cardiac Safety Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). NCT01026233 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01026233. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
131	ICTRP WHO. Clinical Pharmacology Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). NCT01026415 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01026415.	A4, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Aufgerufen am: 17.10.2016.	
132	ICTRP WHO. A Brentuximab Vedotin Trial for Patients Who Have Previously Participated in a Brentuximab Vedotin Study. NCT00947856 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00947856. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
133	ICTRP WHO. A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma (HL). EUCTR2008-006034-10-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006034-10-DE. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
134	ICTRP WHO. A Phase 2 open label trial of SGN-35 for systemic anaplastic large cell lymphoma. EUCTR2008-006035-12-BE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006035-12-BE. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
135	EU Clinical Trials Register. A Single-arm Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma Who Are Not Suitable for Stem Cell Transplantation or Multiagent Chemotherapy. 2013-000232-10 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000232-10. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
136	EU Clinical Trials Register. A pilot phase II study to assess the efficacy of Brentuximab Vedotin administered sequentally with ABVD chemotherapy in patients with untreated Hodgkin Lymphoma. 2012-002012-46 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002012-46. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
137	EU Clinical Trials Register. Non-Comparative, Multi-Cohort, Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Subjects. 2014-001509-42 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001509-42. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
138	EU Clinical Trials Register. Brentuximab vedotin or B-CAP in the treatment of older patients with newly diagnosed classical Hodgkin Lymphoma – a GHSG-NLG Intergroup Phase II trial –. 2013-003990-89 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003990-89. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
139	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of A+AVD Versus ABVD as Frontline Therapy in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. 2011-005450-60 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005450-60. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
140	EU Clinical Trials Register. Phase I/II feasibility study of Brentuximab Vedotin in refractory / relapsed Hodgkin lymphoma patients who are treated by chemotherapy (ICE) in second line and eligible for autologous transplantation. 2014-002722-13 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002722-13. Aufgerufen am:	A4, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	17.10.2016.	
141	EU Clinical Trials Register. A Phase III, Randomized, Open-label, Clinical Trial to Compare Pembrolizumab with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. 2015-005053-12 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005053-12. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
142	EU Clinical Trials Register. PHASE I-II CLINICAL TRIAL FOR THE EVALUATION OF THE ROLE OF BRENTUXIMAB VEDOTIN PLUS ETOPOSIDE, SOLUMODERIN, HIGH DOSE ARA-C AND CIS-PLATIN IN THE TRANSPLANT AND POST-TRANSPLANT MANAGEMENT FOR PATI.... 2014-000835-17 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000835-17. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
143	EU Clinical Trials Register. An open-label, phase 2/3, treatment-option protocol of brentuximab vedotin in patients with progression of Hodgkin lymphoma. 2010-020363-21 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020363-21. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
144	EU Clinical Trials Register. A Phase 1/2 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. 2011-001240-29 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001240-29. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
145	EU Clinical Trials Register. BRENTUXIMAB VEDOTIN ASSOCIATED WITH CHEMOTHERAPY IN UNTREATED PATIENTS WITH STAGE I/II UNFAVOURABLE HODGKIN LYMPHOMA - A RANDOMIZED PHASE II LYSA-FIL-EORTC INTERGROUP STUDY. 2013-000182-37 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000182-37. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
146	EU Clinical Trials Register. A Phase II clinical trial of MK-3475 (pembrolizumab) in subjects with relapsed or refractory (R/R) classical Hodgkin Lymphoma (cHL). 2014-004482-24 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004482-24. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
147	EU Clinical Trials Register. Phase I/II feasibility study combining Brentuximab Vedotin (Adcetris) with second line salvage chemotherapy (DHAP) in Hodgkin lymphoma patients refractory to first line chemotherapy or in first rel.... 2012-003097-45 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003097-45. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
148	EU Clinical Trials Register. Targeted BEACOPP variants in patients with newly diagnosed advanced classical Hodgkin Lymphoma. 2011-005082-21 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005082-21. Aufgerufen am:	A2, Indikation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	17.10.2016.	
149	EU Clinical Trials Register. A single-arm, open label, multi-center phase II study investigating oral everolimus tablets with dose titration in pediatric patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. 2013-000256-18 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000256-18. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
150	EU Clinical Trials Register. BREVITY: A phase II study of brentuximab vedotin using a response adapted design in patients with Hodgkin lymphoma unsuitable for chemotherapy due to age, frailty or co-morbidity. 2012-000214-11 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000214-11. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
151	EU Clinical Trials Register. 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 resid.... 2009-016947-20 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016947-20. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
152	EU Clinical Trials Register. A Phase I/ II Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Nivolumab in Combination with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed Refractory Non Hodgkin Lymphomas with CD30 Expression. 2015-003286-28 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003286-28. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
153	EU Clinical Trials Register. GHSG-AFM13 An open-label, randomized, multicenter phase II trial with AFM13 in patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma. 2014-004036-19 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004036-19. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
154	EU Clinical Trials Register. HD21 for advanced stages: Treatment optimization trial in the first-line treatment of advanced stage Hodgkin lymphoma; comparison of 6 cycles of escalated BEACOPP with 6 cycles of BrECADD. 2014-005130-55 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005130-55. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
155	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of brentuximab vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. 2010-024215-14 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024215-14. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
156	EU Clinical Trials Register. A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma (HL). 2008-006034-10 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006034-10. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
157	EU Clinical Trials Register. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) versus CHOP in the frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas. 2012-002751-42 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002751-42. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
158	EU Clinical Trials Register. A RANDOMIZED, OPEN LABEL, PHASE 2 STUDY OF RITUXIMAB AND BENDAMUSTINE WITH OR WITHOUT BRENTUXIMAB VEDOTIN FOR RELAPSED OR REFRACTORY CD30-POSITIVE DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA. 2015-001671-51 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001671-51. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
159	EU Clinical Trials Register. A phase 2 study of brentuximab vedotin in combination with standard of care treatment (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone [RCHOP]) or RCHP (rituximab, cyclophosph.... 2015-004741-54 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004741-54. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
160	EU Clinical Trials Register. A pilot phase II study with BRENTUXIMAB VEDOTIN as pre-ASCT induction therapy in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma patients non responding to IGEV salvage treatment. 2013-003934-33 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003934-33. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
161	EU Clinical Trials Register. Treatment with SGN-35 in patients with CD30-positive hematologic malignancies who have previously participated in an SGN-35 study. 2010-019932-11 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019932-11. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
162	PharmNet.Bund. A Phase III, Randomized, Openlabel, Clinical Trial to Compare Pembrolizumab with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. 2015-005053-12 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
163	PharmNet.Bund. HD21 for advanced stages: Treatment optimization trial in the first-line treatment of advanced stage Hodgkin lymphoma; comparison of 6 cycles of escalated BEACOPP with 6 cycles of BrECADD. 2014-005130-55 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
164	PharmNet.Bund. Brentuximab vedotin or B-CAP in the treatment of older patients with newly diagnosed classical Hodgkin Lymphoma – a GHSG-NLG Intergroup Phase II trial. Brentuximab vedotin oder B-CAP in der Behandlung älterer Patienten mit Erstdiagnose eines klassischen Hodgkin Lymphoms – Eine GHSG-NLG Phase II-Studie. 2013-003990-89 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am:	A2, Indikation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	17.10.2016.	
165	PharmNet.Bund. A Single-arm Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma Who Are Not Suitable for Stem Cell Transplantation or Multiagent Chemotherapy. Eine einarmige Studie für Brentuximab Vedotin bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom, die nicht für Stammzelltransplantation oder Kombinations-Chemotherapie geeignet sind. 2013-000232-10 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
166	PharmNet.Bund. An open-label, treatment-option protocol of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma, systemic anaplastic large cell lymphoma, or CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma. 2010-020363-21 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
167	PharmNet.Bund. Targeted BEACOPP variants in patients with newly diagnosed advanced classical Hodgkin Lymphoma. Targeted BEACOPP Varianten für Patienten mit Erstdiagnose eines fortgeschrittenen klassischen Hodgkin Lymphoms. 2011-005082-21 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
168	PharmNet.Bund. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN35 (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) 2009-016947-20 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
169	PharmNet.Bund. A Phase 1/2 Study of Brentuximab Vedotin (SGN35) in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. 2011-001240-29 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
1	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Brentuximab Vedotin in Treating Older Patients With Untreated Hodgkin Lymphoma. NCT02758717 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758717. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
2	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin and Bendamustine for the Treatment of Hodgkin Lymphoma and Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) (SGN+Benda). NCT01657331 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01657331. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
3	clinicaltrials.gov. Ipilimumab, Nivolumab, and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT01896999 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896999. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
4	clinicaltrials.gov. Everolimus and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT02254239 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02254239. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
5	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT01780662 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780662. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
6	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II-IV HIV-Associated Hodgkin Lymphoma. NCT01771107 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01771107. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
7	clinicaltrials.gov. Adcetris (Brentuximab Vedotin), Combination Chemotherapy, and Radiation Therapy in Treating Younger Patients With Stage IIB, IIIB and IV Hodgkin Lymphoma. NCT01920932 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01920932. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
8	clinicaltrials.gov. A Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT01990534 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990534. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
9	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin Before Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hodgkin Lymphoma. NCT02758717 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758717. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt A12, noch keine Ergebnisse verfügbar
10	clinicaltrials.gov. Novel PI3K Delta Inhibitor TGR-1202, in Combination With Brentuximab Vedotin for Hodgkin's Lymphoma Patients. NCT02164006 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164006. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
11	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin Plus AD in Non-bulky Limited Stage Hodgkin Lymphoma. NCT02505269 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02505269. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
12	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma (BV-ICE). NCT02227199 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227199. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
13	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Younger Patients With Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma. NCT02166463 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02166463. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
14	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Transplant Eligible Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT01508312 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01508312. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
15	clinicaltrials.gov. Ibrutinib and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT02744612 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744612. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
16	clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. NCT01950364 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01950364. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
17	clinicaltrials.gov. Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. NCT01492088 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01492088. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
18	clinicaltrials.gov. Study of Brentuximab Vedotin Combined With Bendamustine in Patients With Hodgkin Lymphoma. NCT01874054 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01874054. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
19	clinicaltrials.gov. A Study of Brentuximab Vedotin Combined With Nivolumab for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT02572167 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572167. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
20	clinicaltrials.gov. A Study of Brentuximab Vedotin in Adults Age 60 and Above With Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma (HL). NCT01716806 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01716806. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
21	clinicaltrials.gov. Temsirolimus and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT01902160 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01902160. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
22	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin or B-CAP in the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Classical Hodgkin Lymphoma (B-CAP). NCT02191930 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02191930. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
23	clinicaltrials.gov. A Pilot Trial of AVD and Brentuximab Vedotin (SGN-35) in the Treatment of Stage III-IV HIV-associated Hodgkin Lymphoma (AMC-085). NCT02298257 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298257. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
24	clinicaltrials.gov. A Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Hodgkin Lymphoma Unsuitable for Chemotherapy Due to Age, Frailty or Co-morbidity (BREVITY). NCT02567851 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02567851. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
25	clinicaltrials.gov. Induction Chemo w/ABVD Followed by Brentuximab Vedotin Consolidation in Newly Diagnosed, Non-Bulky Stage I/II Hodgkin Lymphoma. NCT01578967 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01578967. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
26	clinicaltrials.gov. Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-204/KEYNOTE-204). NCT02684292 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684292. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
27	clinicaltrials.gov. Mocetinostat (MGCD0103) Plus Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT02429375 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429375. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
28	clinicaltrials.gov. A Phase II Study of Brentuximab Vedotin (BV) in the Treatment of Elderly Hodgkin Lymphoma (HL) Patients at First Relapse or With Primary Refractory Disease. (FIL BVHD01). NCT02227433 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227433. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
29	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin Plus AVD in Limited-stage Hodgkin Lymphoma. NCT01534078 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534078. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
30	clinicaltrials.gov. Phase I/II Feasibility Study Combining Brentuximab Vedotin With Second Line Salvage Chemotherapy (DHAP) in Hodgkin Lymphoma Patients. NCT02280993 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280993. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
31	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin (Recombinant) for IV Infusion - Special Drug Use Surveillance (All-case Surveillance) "Relapsed or Refractory CD30+ Hodgkin's Lymphoma or Anaplastic Large Cell Lymphoma". NCT02139592 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02139592. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
32	clinicaltrials.gov. A Pilot Phase II Study With BRENTUXIMAB VEDOTIN as Pre-ASCT Induction Therapy in Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma Patients Non Responding to IGEV Salvage Treatment. NCT02244021 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02244021. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
33	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin Combined With AVD Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed Early Stage, Unfavorable Risk Hodgkin Lymphoma. NCT01868451 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868451. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
34	clinicaltrials.gov. Immunotherapy Following Reduced Intensity Conditioning and Allogeneic Stem Cell Transplant for Poor Risk CD30+ Hodgkin Lymphoma Patients. NCT02098512 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02098512. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
35	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin Followed by ABVD in Patients With Previously Untreated Hodgkin Lymphoma. NCT02275598 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275598. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
36	clinicaltrials.gov. Evaluation Study of Brentuximab Vedotin in Pre-transplant Induction and Consolidation for Relapsed or Refractory HL. NCT02243436 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02243436. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt A12, noch keine Ergebnisse verfügbar
37	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin + Rituximab as Frontline Therapy for Pts w/ CD30+ and/or EBV+ Lymphomas. NCT01805037 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805037. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
38	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin as Consolidation Treatment in Patients With Stage I/II HL and PET Positivity After 2 Cycles of ABVD (BRAPP2). NCT02298283 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298283. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
39	clinicaltrials.gov. A Study of Nivolumab + Brentuximab Vedotin in Children, Adolescents, and Young Adults With Classic Hodgkin Lymphoma (cHL) After Failure of First Line Therapy, Followed by Brentuximab Vedotin + Bendamustine for Participants With a Suboptimal Response (CheckMate 744). NCT02927769 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927769. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
40	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin Associated With Chemotherapy in Untreated Patients With Hodgkin Lymphoma. (BREACH). NCT02292979 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292979. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
41	clinicaltrials.gov. Phase 3 Frontline Therapy Trial in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. NCT01712490 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01712490. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
42	clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study of Brentuximab Vedotin Combined With Multi-Agent Chemotherapy for Hodgkin Lymphoma. NCT01060904 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01060904. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
43	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin in Refractory/Relapsed Hodgkin Lymphoma Treated by ICE (BV-ICE). NCT02686346 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02686346. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
44	clinicaltrials.gov. A Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients at High Risk of Residual Hodgkin Lymphoma Following Stem Cell Transplant (The AETHERA Trial). NCT01100502 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100502. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
45	clinicaltrials.gov. Study of Rituximab and Brentuximab Vedotin for Relapsed Classical Hodgkin Lymphoma. NCT01900496 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01900496. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
46	clinicaltrials.gov. A Pivotal Open-Label Trial of Brentuximab Vedotin for Hodgkin Lymphoma. NCT00848926 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00848926. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
47	clinicaltrials.gov. Brentuximab for Newly Diagnosed Hodgkin Disease. NCT02398240 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02398240. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
48	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Older Patients With Previously Untreated Stage II-IV Hodgkin Lymphoma . NCT01476410 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476410. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
49	clinicaltrials.gov. Hodgkin Lymphoma Treatment With Adcetris and Levact in the Old Patient (HALO). NCT02467946 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02467946. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
50	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory CD30+ Lymphoma. NCT01703949 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703949. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
51	clinicaltrials.gov. SGN-30 and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT00337194 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337194. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
52	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin in High-Risk CD30+ Lymphoma Post Allogeneic Stem Cell Transplantation (AlloSCT). NCT02169505 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169505. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
53	clinicaltrials.gov. A Treatment-Option Protocol to Provide Brentuximab Vedotin to Eligible Patients Completing Studies SGN35-005 or C25001. NCT01196208 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01196208. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
54	clinicaltrials.gov. Targeted BEACOPP Variants in Patients With Newly Diagnosed Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. NCT01569204 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569204. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
55	clinicaltrials.gov. Study of Pembrolizumab With Chemotherapy in Patients With Advanced Lymphoma (PembroHeme). NCT02408042 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02408042. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
56	clinicaltrials.gov. HD21 for Advanced Stages. NCT02661503 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661503. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
57	clinicaltrials.gov. Clinical Pharmacology Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). NCT01026415 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01026415. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
58	clinicaltrials.gov. Cardiac Safety Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). NCT01026233 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01026233. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
59	clinicaltrials.gov. A Brentuximab Vedotin Trial for Patients Who Have Previously Participated in a Brentuximab Vedotin Study. NCT00947856 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947856. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
60	clinicaltrials.gov. A Phase II Study With Bendamustine Plus Brentuximab Vedotin in Hodgkin's Lymphoma and CD30+ Peripheral T-cell Lymphoma in First Salvage Setting: the BBV Regimen (FIL-BBV). NCT02499627 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499627. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
61	clinicaltrials.gov. A Safety/Efficacy Study of SGN-30 (Antibody) in Patients With Refractory or Recurrent CD30+ Hematologic Malignancies. NCT00051597 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00051597. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
62	clinicaltrials.gov. Brentuximab Vedotin After Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies. NCT01620229 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620229. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
63	clinicaltrials.gov. A Phase I Dose Escalation Study of SGN-35 Alone and in Combination With Gemcitabine for CD30-Positive Malignancies. NCT00649584 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00649584. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
64	clinicaltrials.gov. Phase I Open-Label Dose Finding Study of SGN-35 for CD30 Positive Hematologic Malignancies. NCT00430846 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00430846. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
65	clinicaltrials.gov. Study of SGN-30 (Antibody) in Patients With Refractory or Recurrent Anaplastic Large Cell Lymphoma. NCT00079755 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079755. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
66	clinicaltrials.gov. A Phase II Study of MDX-060 in Subjects With Relapsed or Refractory Hodgkin's Disease. NCT00284804 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00284804. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
67	ICTRP WHO. A Study of Nivolumab + Brentuximab Vedotin in Children, Adolescents, and Young Adults With Classic Hodgkin Lymphoma (cHL) After Failure of First Line Therapy, Followed by Brentuximab Vedotin + Bendamustine for Participants With a Suboptimal Response CheckMate 744. NCT02927769 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02927769. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
68	ICTRP WHO. Nivolumab and Brentuximab Vedotin in Treating Older Patients With Untreated Hodgkin Lymphoma. NCT02758717 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758717. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
69	ICTRP WHO. Ibrutinib and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT02744612 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02744612. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
70	ICTRP WHO. Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-204/KEYNOTE-204). NCT02684292 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684292. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
71	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin in Refractory/Relapsed Hodgkin Lymphoma Treated by ICE BV-ICE. NCT02686346 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02686346. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
72	ICTRP WHO. Study of Brentuximab Vedotin in refractory / relapsed Hodgkin lymphoma patients who are treated by chemotherapy (ICE). EUCTR2014-002722-13-FR [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002722-13-FR. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
73	ICTRP WHO. A study to improve the treatment in the first-line treatmend of advanced stage Hodgkin lymphoma. EUCTR2014-005130-55-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005130-55-DE. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
74	ICTRP WHO. A Safety and Effectiveness Study of Nivolumab in Combination With Brentuximab Vedotin to Treat Non-Hodgkin Lymphomas CheckMate 436. NCT02581631 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02581631. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
75	ICTRP WHO. A Study of Brentuximab Vedotin Combined With Nivolumab for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT02572167 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02572167. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
76	ICTRP WHO. A study to compare the safety and efficiacy of Brentuximab Vedotin when given with Bendamustine and Rituximab, compared to Bendamustine and Rituximab only in patients with relapsed or refactory CD-30 positive diffuse large B cell lymphoma. EUCTR2015-001671-51-CZ [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001671-51-CZ. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
77	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin Plus AD in Non-bulky Limited Stage Hodgkin Lymphoma. NCT02505269 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02505269. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
78	ICTRP WHO. Mocetinostat (MGCD0103) Plus Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT02429375 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02429375. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
79	ICTRP WHO. Study of Pembrolizumab With Chemotherapy in Patients With Advanced Lymphoma (PembroHeme). NCT02408042 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02408042. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
80	ICTRP WHO. Brentuximab for Newly Diagnosed Hodgkin Disease. NCT02398240 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02398240. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
81	ICTRP WHO. A Pilot Trial of AVD and Brentuximab Vedotin (SGN-35) in the Treatment of Stage III-IV HIV-associated Hodgkin Lymphoma AMC-085. NCT02298257 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02298257. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
82	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin as Consolidation Treatment in Patients With Stage I/II HL and PET Positivity After 2 Cycles of ABVD BRAPP2. NCT02298283 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02298283. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
83	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin Associated With Chemotherapy in Untreated Patients With Hodgkin Lymphoma. BREACH. NCT02292979 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292979. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
84	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin Followed by ABVD in Patients With Previously Untreated Hodgkin Lymphoma. NCT02275598 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02275598. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
85	ICTRP WHO. To Assess the Efficacy of Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory CD30-positive Non-Hodgkin Lymphomas Other Than Anaplastic Large Cell Lymphoma BRAN. NCT02280785 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02280785. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
86	ICTRP WHO. Everolimus and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT02254239 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02254239. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
87	ICTRP WHO. A Pilot Phase II Study With BRENTUXIMAB VEDOTIN as Pre-ASCT Induction Therapy in Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma Patients Non Responding to IGEV Salvage Treatment. NCT02244021 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02244021. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
88	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma BV-ICE. NCT02227199 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227199. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
89	ICTRP WHO. BRENTUXIMAB VEDOTIN ASSOCIATED WITH CHEMOTHERAPY IN UNTREATED PATIENTS WITH STAGE I/II UNFAVOURABLE HODGKIN LYMPHOMA - A RANDOMIZED STUDY. EUCTR2013-000182-37-FR [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000182-37-FR. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
90	ICTRP WHO. A Phase II Study of Brentuximab Vedotin (BV) in the Treatment of Elderly Hodgkin Lymphoma (HL) Patients at First Relapse or With Primary Refractory Disease. FIL BVHD01. NCT02227433 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227433. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
91	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin or B-CAP in the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Classical Hodgkin Lymphoma B-CAP. NCT02191930 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02191930. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
92	ICTRP WHO. A pilot phase II study with BRENTUXIMAB VEDOTIN as pre-ASCT induction therapy in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma patients non responding to IGEV salvage treatment. EUCTR2013-003934-33-IT [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003934-33-IT. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
93	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Younger Patients With Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma. NCT02166463 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02166463. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
94	ICTRP WHO. Novel PI3K Delta Inhibitor TGR-1202, in Combination With Brentuximab Vedotin for Hodgkin's Lymphoma Patients. NCT02164006 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02164006. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
95	ICTRP WHO. PHASE I-II CLINICAL TRIAL FOR THE EVALUATION OF THE ROLE OF BRENTUXIMAB VEDOTIN PLUS ETOPOSIDE, SOLUMODERIN, HIGH DOSE ARA-C AND CIS-PLATIN IN THE TRANSPLANT AND POST-TRANSPLANT MANAGEMENT FOR PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA. EUCTR2014-000835-17-ES [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000835-17-ES. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
96	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin (Recombinant) for IV Infusion - Special Drug Use Surveillance (All-case Surveillance) "Relapsed or Refractory CD30+ Hodgkin's Lymphoma or Anaplastic Large Cell Lymphoma". NCT02139592 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02139592. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
97	ICTRP WHO. Immunotherapy Following Reduced Intensity Conditioning and Allogeneic Stem Cell Transplant for Poor Risk CD30+ Hodgkin Lymphoma Patients. NCT02098512 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02098512. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
98	ICTRP WHO. Phase I/II feasibility study combining Brentuximab Vedotin (Adcetris) with second line salvage chemotherapy (DHAP) in Hodgkin lymphoma patients refractory to first line chemotherapy or in first relapse who are eligible for high dose treatment followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation. EUCTR2012-003097-45-NL [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003097-45-NL. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
99	ICTRP WHO. A Phase 1 Study in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. NCT01950364 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01950364. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
100	ICTRP WHO. Phase 4 Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma Not Suitable for Stem Cell Transplantation or Multiagent Chemotherapy. EUCTR2013-000232-10-CZ [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000232-10-CZ. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
101	ICTRP WHO. Study of Brentuximab Vedotin Combined With RCHOP or RCHP in Front-line Treatment of Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). NCT01925612 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01925612. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
102	ICTRP WHO. Adcetris (Brentuximab Vedotin), Combination Chemotherapy, and Radiation Therapy in Treating Younger Patients With Stage IIB, IIIB and IV Hodgkin Lymphoma. NCT01920932 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01920932. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
103	ICTRP WHO. Temsirolimus and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT01902160 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01902160. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
104	ICTRP WHO. Ipilimumab, Nivolumab, and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT01896999 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01896999. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
105	ICTRP WHO. A study of brentuximab vedotin in patients with Hodgkin lymphoma who are unsuitable for chemotherapy. EUCTR2012-000214-11-GB [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000214-11-GB. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
106	ICTRP WHO. Study of Brentuximab Vedotin Combined With Bendamustine in Patients With Hodgkin Lymphoma. NCT01874054 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01874054. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
107	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin Combined With AVD Chemotherapy and Involved-Site Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Early Stage, Unfavorable Risk Hodgkin Lymphoma. NCT01868451 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01868451. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
108	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin + Rituximab as Frontline Therapy for Pts w/ CD30+ and/or EBV+ Lymphomas. NCT01805037 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01805037. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
109	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT01780662 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01780662. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
110	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II-IV HIV-Associated Hodgkin Lymphoma.	A2, Indikation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT01771107 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01771107. Aufgerufen am: 17.10.2016.	
111	ICTRP WHO. A comparison of brentuximab vedotin and CHP with standard-of-care CHOP in the treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas. EUCTR2012-002751-42-GB [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002751-42-GB. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
112	ICTRP WHO. Phase 3 Frontline Therapy Trial in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. NCT01712490 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01712490. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
113	ICTRP WHO. A Study of Brentuximab Vedotin in Adults Age 60 and Above With Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma (HL). NCT01716806 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01716806. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
114	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory CD30+ Lymphoma. NCT01703949 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703949. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
115	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin and Bendamustine for the Treatment of Hodgkin Lymphoma and Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL) SGN+Benda. NCT01657331 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01657331. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
116	ICTRP WHO. A pilot phase II study to assess the efficacy of Brentuximab Vedotin administered sequentally with ABVD chemotherapy in patients with untreated Hodgkin Lymphoma. EUCTR2012-002012-46-IT [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002012-46-IT. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
117	ICTRP WHO. Targeted BEACOPP variants in patients with newly diagnosed advanced classical Hodgkin Lymphoma. EUCTR2011-005082-21-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005082-21-DE. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
118	ICTRP WHO. Induction Chemo w/ABVD Followed by Brentuximab Vedotin Consolidation in Newly Diagnosed, Non-Bulky Stage I/II Hodgkin Lymphoma. NCT01578967 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01578967. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
119	ICTRP WHO. Targeted BEACOPP Variants in Patients With Newly Diagnosed Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. NCT01569204 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01569204. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
120	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin Plus AVD in Limited-stage Hodgkin Lymphoma. NCT01534078 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01534078. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
121	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Transplant Eligible	A4, Intervention nicht

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. NCT01508312 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01508312. Aufgerufen am: 17.10.2016.	erfüllt
122	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Older Patients With Previously Untreated Stage II-IV Hodgkin Lymphoma. NCT01476410 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01476410. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
123	ICTRP WHO. Study of Brentuximab Vedotin in Children and Adolescents With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. EUCTR2011-001240-29-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001240-29-DE. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
124	ICTRP WHO. A Study of Brentuximab Vedotin in Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. NCT01421667 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01421667. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
125	ICTRP WHO. Pilot Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With MF With Variable CD30 Expression Level. NCT01396070 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01396070. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
126	ICTRP WHO. Brentuximab Vedotin Before Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hodgkin Lymphoma. NCT01393717 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01393717. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt A12, noch keine Ergebnisse verfügbar
127	ICTRP WHO. An open-label, phase 2/3, treatment-option protocol of brentuximab vedotin in patients with progression of Hodgkin lymphoma. EUCTR2010-020363-21-FR [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020363-21-FR. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
128	ICTRP WHO. 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). EUCTR2009-016947-20-FR [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016947-20-FR. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
129	ICTRP WHO. A Phase 1 Study of Brentuximab Vedotin Combined With Multi-Agent Chemotherapy for Hodgkin Lymphoma. NCT01060904 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01060904. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
130	ICTRP WHO. Cardiac Safety Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). NCT01026233 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01026233. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
131	ICTRP WHO. Clinical Pharmacology Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). NCT01026415 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01026415.	A4, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	Aufgerufen am: 17.10.2016.	
132	ICTRP WHO. A Brentuximab Vedotin Trial for Patients Who Have Previously Participated in a Brentuximab Vedotin Study. NCT00947856 [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00947856. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
133	ICTRP WHO. A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma (HL). EUCTR2008-006034-10-DE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006034-10-DE. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
134	ICTRP WHO. A Phase 2 open label trial of SGN-35 for systemic anaplastic large cell lymphoma. EUCTR2008-006035-12-BE [Internet]. Adresse: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006035-12-BE. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
135	EU Clinical Trials Register. A Single-arm Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma Who Are Not Suitable for Stem Cell Transplantation or Multiagent Chemotherapy. 2013-000232-10 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000232-10. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
136	EU Clinical Trials Register. A pilot phase II study to assess the efficacy of Brentuximab Vedotin administered sequentally with ABVD chemotherapy in patients with untreated Hodgkin Lymphoma. 2012-002012-46 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002012-46. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
137	EU Clinical Trials Register. Non-Comparative, Multi-Cohort, Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Subjects. 2014-001509-42 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001509-42. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
138	EU Clinical Trials Register. Brentuximab vedotin or B-CAP in the treatment of older patients with newly diagnosed classical Hodgkin Lymphoma – a GHSG-NLG Intergroup Phase II trial –. 2013-003990-89 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003990-89. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
139	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of A+AVD Versus ABVD as Frontline Therapy in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. 2011-005450-60 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005450-60. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
140	EU Clinical Trials Register. Phase I/II feasibility study of Brentuximab Vedotin in refractory / relapsed Hodgkin lymphoma patients who are treated by chemotherapy (ICE) in second line and eligible for autologous transplantation. 2014-002722-13 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002722-13. Aufgerufen am:	A4, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	17.10.2016.	
141	EU Clinical Trials Register. A Phase III, Randomized, Open-label, Clinical Trial to Compare Pembrolizumab with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. 2015-005053-12 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005053-12. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
142	EU Clinical Trials Register. PHASE I-II CLINICAL TRIAL FOR THE EVALUATION OF THE ROLE OF BRENTUXIMAB VEDOTIN PLUS ETOPOSIDE, SOLUMODERIN, HIGH DOSE ARA-C AND CIS-PLATIN IN THE TRANSPLANT AND POST-TRANSPLANT MANAGEMENT FOR PATI.... 2014-000835-17 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000835-17. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
143	EU Clinical Trials Register. An open-label, phase 2/3, treatment-option protocol of brentuximab vedotin in patients with progression of Hodgkin lymphoma. 2010-020363-21 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020363-21. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
144	EU Clinical Trials Register. A Phase 1/2 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. 2011-001240-29 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001240-29. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
145	EU Clinical Trials Register. BRENTUXIMAB VEDOTIN ASSOCIATED WITH CHEMOTHERAPY IN UNTREATED PATIENTS WITH STAGE I/II UNFAVOURABLE HODGKIN LYMPHOMA - A RANDOMIZED PHASE II LYSA-FIL-EORTC INTERGROUP STUDY. 2013-000182-37 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000182-37. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
146	EU Clinical Trials Register. A Phase II clinical trial of MK-3475 (pembrolizumab) in subjects with relapsed or refractory (R/R) classical Hodgkin Lymphoma (cHL). 2014-004482-24 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004482-24. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
147	EU Clinical Trials Register. Phase I/II feasibility study combining Brentuximab Vedotin (Adcetris) with second line salvage chemotherapy (DHAP) in Hodgkin lymphoma patients refractory to first line chemotherapy or in first rel.... 2012-003097-45 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003097-45. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
148	EU Clinical Trials Register. Targeted BEACOPP variants in patients with newly diagnosed advanced classical Hodgkin Lymphoma. 2011-005082-21 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005082-21. Aufgerufen am:	A2, Indikation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	17.10.2016.	
149	EU Clinical Trials Register. A single-arm, open label, multi-center phase II study investigating oral everolimus tablets with dose titration in pediatric patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. 2013-000256-18 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000256-18. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
150	EU Clinical Trials Register. BREVITY: A phase II study of brentuximab vedotin using a response adapted design in patients with Hodgkin lymphoma unsuitable for chemotherapy due to age, frailty or co-morbidity. 2012-000214-11 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000214-11. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
151	EU Clinical Trials Register. 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 resid.... 2009-016947-20 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016947-20. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
152	EU Clinical Trials Register. A Phase I/ II Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Nivolumab in Combination with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed Refractory Non Hodgkin Lymphomas with CD30 Expression. 2015-003286-28 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003286-28. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
153	EU Clinical Trials Register. GHSG-AFM13 An open-label, randomized, multicenter phase II trial with AFM13 in patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma. 2014-004036-19 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004036-19. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
154	EU Clinical Trials Register. HD21 for advanced stages: Treatment optimization trial in the first-line treatment of advanced stage Hodgkin lymphoma; comparison of 6 cycles of escalated BEACOPP with 6 cycles of BrECADD. 2014-005130-55 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005130-55. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
155	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of brentuximab vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. 2010-024215-14 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024215-14. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
156	EU Clinical Trials Register. A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma (HL). 2008-006034-10 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006034-10. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
157	EU Clinical Trials Register. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) versus CHOP in the frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas. 2012-002751-42 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002751-42. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
158	EU Clinical Trials Register. A RANDOMIZED, OPEN LABEL, PHASE 2 STUDY OF RITUXIMAB AND BENDAMUSTINE WITH OR WITHOUT BRENTUXIMAB VEDOTIN FOR RELAPSED OR REFRACTORY CD30-POSITIVE DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA. 2015-001671-51 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001671-51. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
159	EU Clinical Trials Register. A phase 2 study of brentuximab vedotin in combination with standard of care treatment (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone [RCHOP]) or RCHP (rituximab, cyclophosph.... 2015-004741-54 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004741-54. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
160	EU Clinical Trials Register. A pilot phase II study with BRENTUXIMAB VEDOTIN as pre-ASCT induction therapy in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma patients non responding to IGEV salvage treatment. 2013-003934-33 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003934-33. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
161	EU Clinical Trials Register. Treatment with SGN-35 in patients with CD30-positive hematologic malignancies who have previously participated in an SGN-35 study. 2010-019932-11 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019932-11. Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
162	PharmNet.Bund. A Phase III, Randomized, Openlabel, Clinical Trial to Compare Pembrolizumab with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. 2015-005053-12 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
163	PharmNet.Bund. HD21 for advanced stages: Treatment optimization trial in the first-line treatment of advanced stage Hodgkin lymphoma; comparison of 6 cycles of escalated BEACOPP with 6 cycles of BrECADD. 2014-005130-55 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
164	PharmNet.Bund. Brentuximab vedotin or B-CAP in the treatment of older patients with newly diagnosed classical Hodgkin Lymphoma – a GHSG-NLG Intergroup Phase II trial. Brentuximab vedotin oder B-CAP in der Behandlung älterer Patienten mit Erstdiagnose eines klassischen Hodgkin Lymphoms – Eine GHSG-NLG Phase II-Studie. 2013-003990-89 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am:	A2, Indikation nicht erfüllt

Nr	Referenz	Ausschlussgrund
	17.10.2016.	
165	PharmNet.Bund. A Single-arm Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma Who Are Not Suitable for Stem Cell Transplantation or Multiagent Chemotherapy. Eine einarmige Studie für Brentuximab Vedotin bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom, die nicht für Stammzelltransplantation oder Kombinations-Chemotherapie geeignet sind. 2013-000232-10 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
166	PharmNet.Bund. An open-label, treatment-option protocol of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma, systemic anaplastic large cell lymphoma, or CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma. 2010-020363-21 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
167	PharmNet.Bund. Targeted BEACOPP variants in patients with newly diagnosed advanced classical Hodgkin Lymphoma. Targeted BEACOPP Varianten für Patienten mit Erstdiagnose eines fortgeschrittenen klassischen Hodgkin Lymphoms. 2011-005082-21 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 17.10.2016.	A2, Indikation nicht erfüllt
168	PharmNet.Bund. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN35 (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) 2009-016947-20 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 17.10.2016.	A4, Intervention nicht erfüllt
169	PharmNet.Bund. A Phase 1/2 Study of Brentuximab Vedotin (SGN35) in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. 2011-001240-29 [Internet]. Adresse: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm (kein direkter Link möglich). Aufgerufen am: 17.10.2016.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-132 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-132 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-132 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-205

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Titel und Zusammenfassung		
1	Titel und Zusammenfassung	Bei der Studie „Checkmate CA209-205“ handelt es sich um ein Behandlungsverfahren mit Nivolumab von Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom. Es soll für Patienten eine komplette Remission (CR) oder partielle Remission (PR) erreicht werden. Zur Unterscheidung der unterschiedlichen Krankheitsverläufe wurden vier Kohorten gebildet, die einzeln analysiert werden. **Kohorte A** enthält Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach einer ASCT, die Brentuximab Vedotin naiv sind. **Kohorte B** enthält Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL, die nach einer ASCT eine anschließende Behandlung mit Brentuximab Vedotin erhalten haben. **Kohorte C** enthält Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem cHL nach einer ASCT und nach einer Brentuximab Vedotin Behandlung, die vor und/oder nach ASCT stattgefunden haben kann. **Kohorte D** enthält neu diagnostizierte, nicht vorbehandelte Patienten mit cHL. Derzeit liegt eine Zwischenanalyse mit CSR aktuell vom 14.10.2016 vor.
Einleitung, Hintergrund		
2	Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale	Die offene, nicht vergleichende, Multi-Kohorten, einarmige Phase–II-Studie mit dem Wirkstoff Nivolumab wurde für Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) initiiert. Dieses Design ohne Vergleich wurde gewählt, da es bisher keine etablierte Therapie gibt, die einer gescheiterten Stammzelltransplantation folgt. Obwohl eine (erneute) Gabe von Brentuximab Vedotin als effektiver Behandlungsvergleich möglich gewesen wäre, ist dieses Verfahren in der EU nur fallabhängig anwendbar. Hierfür liegen nur wenige Langzeitbeobachtungen mit wenigen Patienten vor und die Patientenpopulationen bieten nur begrenzte therapeutische Möglichkeiten. Das parallele Design mit drei Kohorten war nötig, um Zielgruppen gemäß den Krankheitsverlauf zu untersuchen. Die Kohorte A mit gescheiterter Stammzelltransplantation und die Kohorte B mit gescheiterter Stammzelltransplantation mit anschließender Brentuximab Vedotin Behandlung enthält Patienten, die eine dritte bzw. vierte Linientherapie benötigen. Für Kohorte C wird ein umfassenderes Assessment mit Nutzen-Risiko Darstellung bereitgestellt, da diese aus einer größeren Patientenpopulation besteht. Aus dieser Kohorte stammen sowohl Patienten, die wie in Kohorte B behandelt wurden, als auch Patienten, die Brentuximab vor oder vor und nach ASCT erhalten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		haben. Eine vierte Kohorte D wurde der Studie zugefügt, um das Überleben und die Sicherheit mit einem neuen Regime zu untersuchen. Es besteht aus vier Dosen Nivolumab als Monotherapie mit sechs folgenden Zyklen von Nivolumab als Kombination mit Chemotherapie bei **neu diagnostizierten vorher unbehandelten erwachsenen** Patienten mit cHL im fortgeschrittenen Stadium.
Methoden		

3	Probanden/Studienteilnehmer [z.B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	Zum Zeitpunkt des CSRs vom Oktober 2016 hatten sich 276 Patienten in die Studie eingeschrieben. Von diesen wurden 243 mit Nivolumab behandelt, die auf 3 Kohorten verteilt waren:
		• 63 Patienten waren in der Kohorte A,
		• 80 Patienten waren in der Kohorte B und
		• 100 Patienten waren in der Kohorte C.
		  • 33 Patienten waren in der Subgruppe, die mit Brentuximab Vedotin vor der ASCT behandelt wurden.
		  • 57 Patienten waren in der Subgruppe, die mit Brentuximab Vedotin nach der ASCT behandelt wurden (58 Patienten im Sicherheitsupdate vom Juni 2016).
		  • 8 Patienten hatten vor und nach der ASCT eine Brentuximab Vedotin Behandlung
		  • bei 2 Patienten konnte die Reihenfolge der Brentuximab Vedotin Behandlung nicht bestimmt werden.
		Auch wenn eine der Kohorten die Einschreibung bereits abgeschlossen hatte, blieben die anderen Kohorten offen, bis diese komplett waren. Für die Patienten der Kohorte C gab es eine Besonderheit: Patienten der Kohorte C mit anhaltender kompletter Remission über ein Jahr durften die Behandlung unterbrechen, mit der Option, nach einem Rückfall die Behandlung wiederaufzunehmen.
		Die primäre Analyse wurde für jede Kohorte einzeln durchgeführt, nachdem die vordefinierte Anzahl nach dem Prinzip „letzter Patient erste Behandlung“ (LPFT) erreicht war.
		Patienten, die eine spätere Antitumortherapie starteten, ohne eine Progression gemeldet zu haben, wurden ab dem letzten Zeitpunkt vor dem Beginn der Antitumortherapie zensiert.
		
		Die Studie bestand aus 3 Phasen:
		Screening-Phase:
		Die Patienten wurden mit Hilfe der bildgebenden Computertomographie (CT) oder der Magnetresonanztomographie (MRI) gescreent. Eine [18F]-Fluorodeoxyglukose

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Positronenemissionstomographie (FDG-PET) war zum Screening für alle Patienten erforderlich. Um das Ausmaß der sich ausbreitenden Krankheit im Knochenmark zu analysieren, war eine Knochenmerksbiopsie zum Screening erforderlich. Bei Patienten mit Knochenmarksbeteiligung zu Studienbeginn war eine Knochenmarksbiopsie und -entnahme zur Bestätigung der CR für Kohorte A und B erforderlich. Für die Kohorte C konnte die Knochenmarksbiopsie/-entnahme zu Baseline entfallen bedingt durch eine FDG-PET. **Behandlungsphase:** Die Behandlung von Patienten mit Nivolumab wurde so lange fortgesetzt, bis zur Progression der Krankheit oder bis zur Unterbrechung der Behandlung ohne Progression auf Grund der Toxizität oder anderen Gründen. Dann folgte für diese Patienten mit beendeter Behandlung die Phase des Follow-ups (siehe nächster Sinnabschnitt). Für alle Patienten, die das Arzneimittel erhielten, wurden der Nutzen und die Sicherheit bestimmt. **Studien-Assessment:** Das Ansprechen der Therapie wurde bei Patienten mit Hilfe der bildgebenden Computertomographie (CT) oder der Magnetresonanztomographie (MRI) während der Behandlung durchgeführt. Die behandelten Patienten erhielten ihre erste Dosis von Nivolumab am Tag 1 der ersten Woche. Die Assessments unter Behandlung von Nivolumab begannen in Woche 9 (±7 Tage) und wurden in Woche 17, 25, 37 und 49 im ersten Jahr der Behandlung durchgeführt. Eine [18F]-Fluorodeoxyglukose Positronenemissionstomographie FDG-PET wurde in Woche 17 und 25 (± 7) für alle Patienten durchgeführt. FDG-PET war zu jedem Zeitpunkt notwendig, um eine radiologische CR zu bestätigen. Danach wurden die Assessments alle 16 Wochen (± 14 Tage) bis zur 97. Woche durchgeführt. Nach der 97. Woche wurden alle 26 Woche (± 21 Tage) Assessments durchgeführt, bis eine Progression der Krankheit dokumentiert wurde. Oder die Assessements wurden bis zum neuen Behandlungsregime in Form einer allogenen Stammzelltransplantation (allo-SCT) oder ASCT durchgeführt. Während der Behandlung waren andere Behandlungen laut Protokoll erlaubt. Für alle Patienten, die in der Woche 49 keine zwei aufeinanderfolgenden negative FDG-PET Scans nach der Woche 1 und vor der Woche 49 hatten, wurde eine FDG-PET durchgeführt, um die CR zu bestätigen. **Nachbeobachtungsphase (Follow-up):** Nach Absetzten der Arzneimittelgabe wurden zwei Besuche aus Sicherheitsgründen und zur Probennahme (PK und Immunogenität) im Studienzentrum durchgeführt. Nach Abschluss von zwei Follow-up Visiten, wurden die Patienten alle 3 Monate kontaktiert

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(entweder als Visite in einer Klinik oder per Telefon), um anschließende Antitumortherapien bis zum Tod, das Überleben und Studienaussteiger zu erfassen. Patienten, die die Behandlung vor der Krankheitsprogression abbrachen, erreichen sofort die Follow-up-Phase. Bei Patienten, die die Einwilligung zurückgezogen oder die die Studie unterbrachen aus einem anderen Grund als einem Rückfall oder die eine allo-SCT oder ASCT hatten, wurde ein radiologisches Assessment bis zum Fortschreiten der Krankheit, bis zu loss to Follow-up oder bis zum Entzug der Einwilligungserklärung durchgeführt. Im Fall einer allogenen SZT oder ASCT wurde kein radiologisches IRRC-Assessment gefordert. Bei Patienten, die die Studie wegen einer allogenen SZT oder ASCT abbrachen, wurden der Status von CR oder nicht CR am Tag 100, nach 6 Monaten, nach einem Jahr und jedes Jahr nach der Stammzellinfusion bis zum ersten nicht CR Status dokumentiert. Wichtige Daten über die Transplanation wurden gesammelt. Patienten der Kohorte C mit kompletter Remission für ein Jahr, hatten die Möglichkeit, die Studienarzneimittelgabe zu unterbrechen und anschließend diese wiederaufzunehmen. Sie hatten damit eine andere zeitliche Festsetzung mit Follow-up. Dieses Follow-up konnte max. zwei Jahre nach der letzten Arzneimittelbehandlung sein und es gab die Möglichkeit der Wiederaufnahme der Arzneimittelgabe bei Krankheitsrückfällen innerhalb der zwei Jahre des Follow-up. Wenn mehr als zwei Jahre ohne Krankheitsrückfall für die Patienten der Kohorte C verstrichen waren, erreichten diese die Überlebens-Follow-up-Phase. Für den primären Endpunkt wird die Überlebensanalyse bis zu 5 Jahre durchgeführt. Während des Follow-up, nachdem Patienten die Therapie unterbrochen hatten, gab es zwei Follow-up Visiten aus Sicherheitsgründen. Es wurden pharmakokinetische Werte (PK) und immunologische Parameter bestimmt. **Nachbeoachtungsanforderungen für den primären Endpunkt:** • Kohorte A: Primäre ORR-Analyse nach mindestens 9 Monaten der Follow-up Zeit für alle Patienten. • Kohorte B: Primäre ORR-Analyse nach mindestens ca. einem halben Jahr der Follow-up Zeit für alle Patienten. • Kohorte C: Primäre ORR-Analyse nach mindestens 6 Monaten der Follow-up Zeit für alle Patienten. **Einschlusskriterien für die Studie:** • Männer und Frauen ≥ 18 Jahre und unterschriebener Einverständniserklärung • Eine Bestätigung über die Diagnose cHL nach dem Versagen der ASCT oder dem Versagen von ASCT und Brentuximab Vedotin • Es muss mindestens eine Läsion > 15 mm (1,5 cm)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		als längster Durchmesser eines Schnittbildes gegeben sein. Diese muss messbar in 2 aufrechten Dimensionen als CT (oder MRT) und FDG-avid PET sein. • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Darstellungsstatus ist 0 oder 1 (siehe Appendix 4 CSR CA209-205 Studienprotokolls für weitere Details). • Patienten hatten vorher eine hohe Dosis einer angepassten Chemotherapie mit dazugehörender anschließender ASCT als Teil einer Rettungstherapie gegen cHL. **Einschlusskriterien für Kohorte A:** • Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom nach einer gescheiterten autologen Stammzelltransplantation (Brentuximab Vedotin-naiv). Eins der folgenden Kriterien nach den 2007 IWG Kriterien musste erfüllt werden: • Dokumentierte Abwesenheit einer CR nach 90 Tagen nach der letzten Stammzellinfusion oder • Dokumentierter Rückfall der Krankheit nach CR oder ein Fortschreiten der Krankheit nach PR oder stabilisierter Krankheit (SD) **Einschlusskriterien Kohorte B:** • Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom, die nach einer gescheiterten autologen Stammzelltransplantation (ASCT) eine Therapie mit dem Arzneimittel Brentuximab Vedotin hatten. Eins der folgenden Kriterien nach den 2007 IWG Kriterien musste erfüllt werden: ▪ Dokumentiertes Versagen um wenigsten eine PR nach der letzten Behandlung zu erreichen ▪ Dokumentierter Rückfall der Krankheit nach CR oder ein Fortschreiten der Krankheit nach PR oder SD **Einschlusskriterien für Kohorte C:** Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom, die vor oder nach einer autologen Stammzelltransplantation eine Therapie mit Arzneimittel Brentuximab Vedotin hatten. Diese Kohorte C beinhaltet Patienten, die vorher eine initiale oder eine Therapie als Salvage mit Brentuximab Vedotin hatten und deren spätere autologe Stammzelltransplantation scheiterte. Oder Patienten mit einem Versagen der autologen Stammzelltransplantation mit nachfolgender Brentuximab Vedotin Therapie. Oder Patienten, die vor und nach ASCT Brentuximab Vedotin erhielten. Gleichzeitig musste eins der drei folgenden Kriterien nach den 2007 IWG Kriterien erfüllt werden: ▪ Dokumentierte Abwesenheit einer CR nach 90

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Tagen nach der letzten einer Stammzellinfusion oder ▪ Dokumentiertes Versagen um wenigstens eine PR nach der letzten Chemotherapie oder Bestrahlung zu erreichen ▪ Dokumentierter Rückfall nach CR oder Progression nach PR oder SD • Eine zurückliegende pulmonale Toxizität der Lunge bedingt durch eine Chemotherapie oder Bestrahlung erfordert eine Bestätigung der Lungenkapazität gegen Kohlenmonoxid von über 60% (angepasst an das Hämoglobin) mit einem Lungenfunktionstest vor der Studie. • Die Vorlage von Tumorgewebe (mit Formaldehyd fixiert und in Paraffin eingebettet (FFPE als Tumorgewebestück oder 10 saubere Schnitte) für eine Biopsie, die während des Screenings durchgeführt wurde oder die Vorlage von archiviertem Tumorgewebe von einer zurückliegenden Biopsie war zwingend notwendig. **Ausschlusskriterien für die Studie:** • Bekanntes ZNS-Lymphom oder noduläres lymphozyten-prädominanten Hodgkin-Lymphom (HL). • Aktive interstitielle Pneumonitis • Aktive, bekannte oder erwartete Immunreaktion. (Patienten mit Vitiligo, Typ-I-Diabetes, bleibende Hypothyreose bedingt durch eine Autoimmunreaktion die nur Hormonersatz erfordert, Psoriasis ohne systemische Behandlung, Patienten mit Zuständen, bei denen nicht erwartet wird, dass in Abwesenheit eines externen Triggers ein Wiederaufflammen entsteht, dürfen in die Studie mit aufgenommen werden.) • Ein Zustand, der eine systematische Behandlung mit Cortison (> 10 mg Prednisolon-Äquivalent täglich) oder eine immunsuppressive Medikation innerhalb der 14-tägigen Arzneimittelgabe erfordert. Inhalierte oder topische Steroide oder Nebennieren-ersatzpräparate >10 mg Prednisolon-Äquivalent täglich sind erlaubt in Abwesenheit einer aktiven Autoimmunkrankheit. Patienten mit einer der folgenden früheren Behandlungen werden ausgeschlossen: • Patienten, die Brentuximab Vedotin vor der Stammzelltransplantation bekommen haben, wurden nicht in die Kohorte A und B aufgenommen. • Chemotherapie in den letzten vier Wochen, Nitrosoharnstoffverbindungen in den letzten sechs Wochen, Antitumor-Antikörper in den letzten vier Wochen, radiologische oder toxische Immunkonjugaten (Brentuximab Vedotin

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		eingeschlossen) in den letzten zehn Wochen und Brentuximab Vedotin in den letzten vier Wochen oder eine schwere Operation bis zu zwei Wochen vor der ersten Gabe des Studienarzneimittels. • Carmustine (BCNU) >=600 mg/m^2 erhalten als Teil einer Bedingung vor Transplantation • Vorhergehende Bestrahlung in den letzten drei Wochen oder Bestrahlung der Brust <= 24 Wochen vor der ersten Gabe des Studienarzneimittels • vorherigen Gabe von Anti-programmed death-ligand 1- (PD-L1)-, Anti-PD-1-, Anti-programmed-death ligand 2- (PD-L2), Anti-CD137- oder Anti-CTLA-4-Antikörpern (das impliziert Ipilimumab oder andere Antikörper oder spezielle Arzneimittel gegen T-Zell-Co-Stimulatoren oder Checkpoint Inhibitoren) • weitere Ausschlusskriterien, die sich auf den Arzneimittelverlauf oder zurzeit andauernde Erkrankungen beziehen, physikalische oder Labortests, Allergien und unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind im Protokoll 3.3.2. (Appendix1.1.) zu finden. **Studienzentren** 243 Patienten wurden an 34 Standorten in 10 verschiedenen Ländern (Belgien, Deutschland, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Spanien, Tschechien, USA, Vereinigtes Königreich [UK]) behandelt. Nähere Informationen stehen im CSR, Appendix 1.5
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Alle drei Kohorten A,B und C wurden in gleicher Weise behandelt. Nivolumab wurde mit 3 mg/kg intravenös über 60 Minuten am ersten Tag eines Zyklus von 14 Tagen gegeben. Die Behandlung wurde solange fortgesetzt bis eine unakzeptable Toxizität oder eine Progression der Krankheit auftrat. Patienten wurden behandelt, wenn nicht weniger als 12 Tage zwischen den Arzneimittelgaben lagen und nicht mehr als drei Tage nachdem der terminierten Arzneimittelgabe verstrichen war. Die Dosierung des Arzneimittels wurde mit Hilfe des Körpergewichts der Patienten errechnet. Eine Verringerung oder Erhöhung der Dosierung war nicht erlaubt. Wenn mehr als drei Tagen nach der angesetzten Arzneimittelgabe vergangen waren, wurde die Arzneimittelabgabe als verspätet registriert. Die Länge der Verspätung wurde in Gruppen eingeteilt (4-<8 Tage, 8 - <15 Tag, 15-<43 Tage, >=43 Tage). Die nötigen Aufzeichnungen über die Patienten, der Grund und die Länge der Verspätung wurden registriert (siehe CSR, Appendix 1.1). Alle Kriterien, die zum Abbruch der Therapie führen, sind in Sektion 4.5.5 im Protokoll im CSR, Appendix 1.1 gelistet. Alle Behandlungen neben der eigentlichen Therapie sind in Sektion 4.5.7 des Protokolls im CSR, Appendix 1.1 gelistet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Spezifisches Studienziel	Mit der Studie CA209-205 sollte primär der medizinische Nutzen von Nivolumab bestimmt werden, gemessen durch die objektive Ansprechrate (ORR) basierend auf IRRC-Assessment und definiert als Anteil der Patienten, die entweder eine teilweise (PR) oder komplette Remission (CR) gemäß der „International Working Group criteria for Malignant Lymphoma“ (2007 IWG Kriterien) erlangt haben. Mit der Phase-II-Studie soll die Wirksamkeit von Nivolumab bei cHL als Dritt- oder Viertlinientherapie bei Erwachsenen mit dem definierten primären Endpunkt als ORR (IRRC nach den 2007 IWG Kriterien) evaluiert werden. Zusätzlich soll die Sicherheit mit einen Sicherheitsassessment über Todesfälle, unerwünschte Ereignisse, schwerwiegend unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch oder Dosisänderung führten, immunvermittelte unerwünschte Ereignisse und klinische Laborparameter (auch PD-L1 und 9p24.1 Biomarker) evaluiert werden.
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	**Primärer Endpunkt:** **ORR nach dem IRRC Assessment:** • Um den klinischen Nutzen von Nivolumab zu messen, wurde die objektive Ansprechrate (ORR) basierend auf der Bewertung durch das unabhängige radiologische Review Komitee (IRRC) bestimmt. Dabei ist die ORR definiert als Anzahl von Patienten mit der besten „overall“ Ansprechrate (BOR) von CR oder PR nach den 2007 IWG Kriterien des IRRC-Assessments, geteilt durch die Anzahl der behandelten Patienten. BOR ist definiert als das beste Ansprechen zwischen dem Datum der ersten Arzneimittelgabe bis zur dokumentierten Progression nach den 2007 IWG Kriterien oder bis zu einer anschließenden Therapie, je nachdem was zuerst eintritt. **Sekundäre Endpunkte:** • Dauer des objektiven Ansprechens (DOR) nach der Bewertung des IRRC-Assessments. Die DOR ist definiert als Zeit vom ersten Ansprechen (CR oder PR) bis zum Datum der ersten dokumentierten Tumorprogression, festgesetzt nach den Kriterien des Investigators nach den 2007 IWG-Kriterien oder dem Tod, je nachdem was zuerst eintritt. • Komplette Remissionsrate (CRR) und Dauer der Remission nach der Bewertung des IRRC-Assessments. Die Rate der kompletten Remission wurde in der Studie definiert als der Anteil der Patienten mit kompletter Remission (CR) innerhalb des Beobachtungszeitraumes, bezogen auf die Gesamtzahl der behandelten Patienten. Die Beurteilung der Remission erfolgte zum einen durch ein zentrales unabhängiges Review Kommittee (IRRC) und zum anderen durch den Investigator. Die CR ist definiert als Anzahl der Patienten mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		BOR von CR mit den 2007 IWG Kriterien des IRRC-Assessment geteilt durch die Anzahl der behandelten Patienten. • Partielle Remissionsrate (PRR) und Dauer der partiellen Remission nach der Bewertung des IRRC-Assessments. PRR ist definiert als Anzahl der Patienten mit BOR von PR nach den 2007 IWG-Kriterien des IRRC-Assessments geteilt durch die Anzahl der behandelten Patienten. • Objektive Ansprechrate (ORR) und objektives Ansprechen (DOR) nach der Bewertung des Investigators. Diese sind ähnlich zu den obigen nach dem IRRC-Assessment und werden durch den Investigator ausgewertet nach den 2007 IWG-Kriterien. **Explorative Endpunkte:** • Progressionsfreies Überleben (PFS) nach der Bewertung des IRRC-Assessments. Das PFS ist definiert als Datum zwischen der ersten Arzneimittelgabe bis zum Datum der ersten dokumentierten Progression (festgesetzt durch den Investigator mittels 2007 IWG-Kriterien) oder dem Tod (aus jeglichen Grund), je nachdem was zuerst eintritt. • Gesamtüberleben (OS) Das OS ist definiert als Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Arzneimittelgabe bis zum Datum des Todes. Patienten ohne dokumentierten Tod werden zum Zeitpunkt, als sie das letzte Mal am Leben waren, zensiert. • Gesamtsicherheit und die Verträglichkeit von Nivolumab, gemessen als Inzidenz und unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und spez. Laborabnormalitäten • Es wird die Assoziation zwischen Biomarker im peripheren Blut und im Tumorgewebe, wie die Ausschüttung des programmierten death Ligand -1 (PD- L1) mit dazugehörender Sicherheit und Wirksamkeit bestimmt. Zur Bestimmung der Anwesenheit von Antikörpern (Antiarzneimittelantikörper, ADA) wird in den entnommenen Blutproben das validierte Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) verwendet. Weiterhin wurde die Anwesenheit von neutralisieren Antikörper in positiven ADA-Blutproben mit der validierten zellbasierten funktionalen Assay evaluiert. • Es wird die Pharmakologie (PK) von Nivolumab beschrieben und der Zusammenhang des Ansprechverhaltens erforscht. Das Kriterium für das Qualitätskontroll-Assay für die Genauigkeit ist

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		±20% nominal und für Präzision <20% • Es wird die Immunogenität der Nivolumab-Monotherapie beschrieben. • Es wird die allgemeine Lebensqualität als EuroQoL mit Hilfe des standardisierten EQ-5D-Fragebogens ermittelt. Diese besteht aus zwei Teilen mit einem beschreibenden Teil und einem EQ-5D-VAS (Visual Analog Scale) Teil. Er umfasst 5 Gruppen, wie Mobilität, Selbstpflege, normale Aktivität, Schmerz/Unbehagen und Angst/Depressionen. Die spezifische Lebensqualität wird mit dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen für Krebs von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ermittelt. Es wird die Änderung des Medians vs. Baseline im EORTC-QLQ-C30 global health status/Qol composit scale und die Änderung des Medians vs Baseline in den einzelnen EORTC QLQ-C30 Skalen bestimmt. Das Assessment der EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D wurde alle 4 Zyklen für die ersten 17 Zyklen am Tag 1 (vor der Arzneimittelgabe) des Zyklus 5, 9, 13, 17 durchgeführt. Danach alle 6 Zyklen zu den Zyklen 23, 29, 35+. Zur Visite 1 und 2 der Nachbeobachtung wurde der EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D-Fragebogen abgefragt. Der EQ-5D Fragebogen wurde zu den Visiten der Nachbeobachtung, um das Überleben zu dokumentieren, abgefragt. Informationen über die Lebensqualität können auch nach Therapieabbruch von allen Kohorten erhoben werden. • Es wird die pharmakodynamische Aktivität von Nivolumab als Monotherapie im peripheren Blut und im Tumorgewebe mit der Durchflusszytometrie durchgeführt. Es wird eine Immunhistochemie (IHC), eine lösliche Faktorenanalyse und eine Genexpression (Microarray Technologie, Quantitative Reverse-Transkription Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) evaluiert. • Für die Kohorte C: Evaluation des Risiko-Nutzens durch die Unterbrechung des Zeitplans mit dem Studienarzneimittel für Patienten, die eine komplette Remission (CR) von einem Jahr haben. **Zusätzliche Endpunkte:** • Zeit bis zum Ansprechen (TTR): Dabei wird die K-M-Methode verwendet. Diese stellt die kumulative Rate des Ansprechens über die Zeit dar. Die Zeit bis zu CR und PR wird genauso bestimmt. • ORR der PD-L1 Expression: Der ORR-Wert mit dem 95% CI nach der Clopper-Pearson-Methode wurde für die PD-L1 Expression dargestellt. Mit einer Assay-Methode mittels der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		neuen Technik der Immunhistochemie von BMS und DAKO North America wird die PD-L1 Expression in den Reed-Sternberg Zellen bestimmt. Häufigkeit und Prozentzahl der BOR nach IRRC werden bestimmt.
		• ORR der 9p24.1 Änderung:
		Der ORR-Wert mit dem 95% CI wurde für die Subpopulation mit 9p24.1 Änderung dargestellt.
		Mit einer Assay-Methode mittels Fluoreszenzmessung wird die Änderung der Chromosomen 9p24.1 in den Reed-Sternberg Zellen bestimmt. Häufigkeit und Prozentzahl der BOR nach IRRC werden bestimmt.
		Sicherheitsmanagement:
		Die AE wurden gemäß der MedDRA Version 18.0 kodiert und die Laborwerte wurden nach Schweregrad nach der NCICTAE Version eingeteilt. Die UEs wurden bis zu 30 Tagen und 100 Tagen nach Behandlungsende gelistet.
		• Jegliches UE
		Ein UE war definiert als jegliches neu auftretende unerwünschte medizinische Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation und zwar unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation.
		• Unerwünschte Ereignisse (UE):
		Eine Unterteilung der UEs erfolgt in jegliche UEs, UE Grad 3-4 und UE Grad 5. UE mit einem Schweregrad von 3 bis 4 nach CTCAE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation). Bei den UE mit Grad 3-4 ist zu beachten, dass für die Patienten generell das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt wurde. Einzige Ausnahme bilden die Patienten, die als höchsten Schweregrad ein UE mit Grad 5 hatten. Lag zuvor für dieses UE ein Grad 3 oder 4 vor, so wurde dieser Patient als Patient mit UE mit Grad 3 oder 4 berücksichtigt. Lag zuvor oder zudem kein UE mit Grad 3 oder 4 vor, sondern nur UE vom Grad 1 oder 2 und das UE mit Grad 5, so wurde dieser Patient als frei von UE mit Grad 3-4 klassifiziert.
		Der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.
		• Schwerwiegend unerwünschte Ereignisse (SUE).
		Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis
		  • zum Tod führte
		  • lebensbedrohlich war (definiert durch das

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können) • eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert) • in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte • eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war • ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war (definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zu Tod oder Krankenhauseinweisung geführt hat und das, gestützt auf medizinische und wissenschaftliche Beurteilung, den Studienteilnehmer/Patienten gefährdet hat oder eine Intervention erforderte [z.B. Medikation, chirurgischer Eingriff], um eine der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden. Beispiele solcher Ereignisse schließen ein (sind aber nicht vollständig): die Behandlung auf einer Intensivstation oder die häusliche Behandlung eines allergischen Bronchospasmus; (relevante) Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führen). Vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation war ebenfalls ein SUE. Nach Vorgabe des Sponsors (BMS) war auch das Eintreten einer Schwangerschaft, Überdosierung, Krebserkrankung oder arzneimittelinduzierter Leberschaden als SUE anzusehen. Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten mussten alle SUE erfasst werden, einschließlich solcher, von denen ein Zusammenhang mit Protokoll-spezifischen Maßnahmen/Abläufen (Prozeduren) angenommen wurde. Ein SUE-Bericht war auch in dem Fall zu erstellen, in dem es Zweifel am Schweregrad (schwerwiegendes UE oder nicht) gab. SUE mussten unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, dokumentiert und innerhalb von 24 Stunden an BMS oder dessen Beauftragten berichtet werden, um die Erfüllung regulatorischer Anforderungen sicherzustellen. • Unerwünschte Ereignisse, die zur Abbruch oder zur Modifikation der Dosis führen (ausgewählte UE)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		• Unerwünschte Ereignisse, die zur Dosisverspätung der Studie führten
		• Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (IMAE)
		• Prozentzahl an Patienten, die durch ein immunmodelierendes Zusatzarzneimittel ein unerwünschtes Ereignis haben
		• Angabe der Dauer der immunmodelierenden Medikation (Überschneidungen ausgeschlossen) für das Management der ausgewählten UE und IMAE
		• klinische Laboruntersuchungen
		Um frühzeitig aussagekräftige unerwünschte Ereignisse identifizieren zu können, wurde ein Managementalgorithmus zur Aufdeckung von pulmonaler, gastrointestinaler, hepatischer, endokrinopathischer, dermatischer, renaler und neurologischer Toxizität entwickelt (siehe CSR, Appendix 1).
		Die unerwünschten Ereignisse und die Laborparameter wurden nach den National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCICTC) v4.0 abgestuft.
		Der Sponsor hat die unerwünschten Ereignisse nochmals in verschiedene Kategorien unterteilt:
		• Ausgewählte unerwünschte Ereignisse
		  • UEs, die nicht durch die Immuntherapie ausgelöst werden.
		  • UEs, die eine immunsupressive Therapie erfordern
		  • UEs, die durch frühes Bemerken und Handel in der Schwere der Toxizität abgemildert werden können
		  • UEs mit verschiedenen Ursachen werden beschrieben und einzeln nach UEs aufgelistet
		• Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse
		• Andere Ereignisse, die weder ausgewählte UEs noch immunvermittelte UEs sind

7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	Die geplante Fallzahl für diese Studie wurde ungefähr auf 270 Patienten beziffert und es sollten vier Kohorten gebildet werden. Die Kohorte A (Brentuximab Vedotin naiv) sollte n=60 Patienten und die Kohorte B mit Behandlung von Brentuximab Vedotin nach Versagen einer Stammzelltransplantation (ASCT) sollte n=60 Patienten umfassen. Die Kohorte C mit Behandlung von Brentuximab Vedotin vor oder nach einer ASCT sollte n=100 Patienten umfassen und die Kohorte D mit First-line-Patienten sollte n=50 Patienten umfassen. Die Fallzahlen von Kohorte A und B wurden aufgrund von zwei Erwägungen bestimmt: Es sollte die Möglichkeit gegeben sein, ein

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Konfidenzintervall (CI) zu erzeugen, das in der Lage war, ein ORR von 20% zu inkludieren, welches nicht als klinisch relevant angesehen wurde und genügend Informationen liefert, um das Sicherheitsprofil zu verstehen. Unter der Annahme der wahren ORR von 40% hat Kohorte A oder B jeweils eine Power von 93%, um die Nullhypothese zu verwerfen. Die Fallzahl von Kohorte C wurde empirisch bestimmt, um ein ausgedehnteres Assessment vom Nutzen-Risiko Profil von Nivolumab durch Beobachtung von weniger üblichen sicherheitsrelevanten Ereignissen zu erhalten. **Abbruchregelung:** Für die Kohorten A und B wurde die Behandlung von Patienten mit Nivolumab so lange fortgesetzt bis zur Krankheitsprogression oder bis zur Unterbrechung der Behandlung ohne Progression auf Grund der Toxizität oder anderen Gründen. Für die Kohorte C galten zusätzlich noch folgende Regeln: Die Kohorte C mit kompletter Remission für ein Jahr hatte eine andere zeitliche Festsetzung mit Follow-up. Dieses Follow-up konnte max. zwei Jahre nach der letzten Arzneimittelbehandlung sein und es gab die Möglichkeit der Wiederaufnahme der Arzneimittelgabe bei Krankheitsrückfällen innerhalb der zwei Jahre des Follow-ups. Wenn mehr als zwei Jahre ohne Krankheitsrückfall für die Patienten der Kohorte C verstrichen waren, erreichten diese die Überlebens-Follow-up-Phase.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Bedingt durch das offene und einarmige Studiendesign liegt keine spezielle Methode zur Zuordnung der Patienten in die Kohorten vor.
9	Verblindung	Die Behandlung erfolgte in einem offenen Studiendesign.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	Die primäre statistische Analyse wird für jede Kohorte einzeln durchgeführt und Patienten werden in die Kohorten solange aufgenommen, bis die vordefinierte Menge an Patienten mit Follow-up erreicht ist nach dem Prinzip LPFT.Kontinuierliche Variablen werden mit deskriptiver Statistik beschrieben und berechnet, wie Median, Minimum, Maximum, Mittelwert mit Standardabweichung. Kategorisierte Variablen werden in Prozent und als Häufigkeit dargestelltt. **Primärer Endpunkt:** • ORR nach dem IRRC-Assessment mit den 2007 IWG Kriterien:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Es wurde festgelegt, die binominale Ansprechrate zu verwenden und das dazu gehörenden exakte zweiseitige 95% Konfidenzintervall (CI) nach der Clopper-Person-Methode. Die Null-Hypothese wird verworfen, wenn der untere Grenzwert von zweiseitigen 95% CI größer als 20 % ist. BOR wurde für jede Behandlungsgruppe nach der Ansprechkategorie dargestellt. **Sekundäre Endpunkte:** • Für die Rate über die komplette Remission (CR) nach IRRC-Assessment, die Rate über die partielle Remission (PR) nach IRRC-Assessment und die ORR des Investigators: Es wurde festgelegt, die binominale Ansprechrate zu verwenden und das dazu gehörenden exakte zweiseitige 95% Konfidenzintervall (CI) nach der Clopper-Person Methode. Die CR-Rate und die PR-Rate nach Vorgaben des Investigators werden genauso bestimmt. • Für die DOR nach IRRC-Assessment, die Dauer der CR nach dem IRRC-Assessment, die Dauer der PR nach dem IRRC-Assessment und für die DOR nach Vorgaben des Investigators: Es wird die Kaplan-Meier (K-M) Produkt-Limit Methode verwendet. Der Median von jedem Endpunkt, das korrespondierende zweiseitige 95% Konfidenzintervall und die Spannweite werden dargestellt. Die Dauer der CR und der PR nach Vorgaben durch den Investigator werden genauso bestimmt. **Explorative Endpunkte:** • Für PFS nach dem IRRC-Assessment und Gesamtüberleben (OS): Es wird die Kaplan-Meier (K-M) Produkt-Limit-Methode verwendet. Der Medianwert (mit zweiseitigem 95% CI nach einer log-log-Transformation nach der Brookmeyer und Crowley Methode) und die Rate zu einem festen Zeitpunkt im sechsten Monat werden nach Kaplan-Meier (mit 95% CI nach der Greenwood Formel) errechnet. Das PFS nach den Vorgaben des Investigators werden genauso bestimmt. **Zusätzliche Endpunkte:** • Die Zeit bis zum Ansprechen (TTR): Die TTR-Kurve wird mit Hilfe der K-M Produkt-Limit-Methode bestimmt und diese stellt die kumulative Rate bis zum Ansprechen in Abhängigkeit von der Zeit dar. Die Zeit bis zur CR und PR wird genauso bestimmt. • ORR über die PD-L1 Expression: Die ORR-Werte mit dem exakten 95% CI werden über die PD-L1 Expression mit 1% Obergrenze dargestellt. • ORR über Änderungen im Chromosomenabschnitt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		9p24.: Die ORR-Werte mit dem exakten 95% CI werden nach Subpopulationen gemäß der Änderungen im Chromosomenabschnitt 9p24.1 dargestellt. **Sicherheitsmanagement:** Die Auswertung der Sicherheit wird für jede Kohorte einzeln und für alle drei Kohorten zusammen ermittelt. Alle UEs werden ab der ersten Dosis bis zur letzten Dosis des Arzneimittels plus 30 und 100 Tage zusammengefasst. Die Analyse mit dem 30 Tage Korridor dient der Sicherheitsanalyse, während die Analyse mit dem 100 Tage Korridor vorwiegend für potentielle Confounder und spätauftretende UEs durchgeführt wird. Alle statistischen Analysen werden mit SAS (Statistical Analysis System software, SAS Institute, North Carolina, US) berechnet. **Klinische Laborparameter** Klinische Laborparameter werden nach dem „NCI common toxicity criteria“ (CTC) version 4.0 eingeteilt und nach dem „International system of units“ (SI) berichtet. **Immunologische Analyse** Das ADA-Assessment wird mit der korrespondierenden Serumkonzentration von Nivolumab mit der Anwesenheit oder Abwesenheit von neutralisierten Antikörpern durchgeführt. Alle Patienten, die mit Nivolumab behandelt wurden und ADA positiv zu Baseline und während der Postline Periode waren, werden mit Anzahl und Prozentzahl zusammengefasst. **EORTC QLQ-C30** Alle Skalen und einzelnen Teile wurden in eine kategorisierte Skala überführt und auf einer Skala von 0 bis 100 aufgetragen, wobei die höheren Werte für mehr Funktion, besseren globalen Gesundheitsstatus und mehr Lebensqualität stehen. Deskriptive Statistik erfolgt für jede Kohorte. **EQ-5D** Mit Hilfe von deskriptiver Statistik wird der Gesamtgesundheitsstatus mit einer EuroQol group visuellen analogen Skala (EQ-VAS) für jeden analysierten Zeitpunkt bestimmt. Der Anteil der Patienten und die Prozentzahl der Patienten mit Problemen für die fünf Gruppen (Mobilität, Selbstversorgung, normale Aktivität, Schmerz/Unbehagen und Angst/Depression) werden berichtet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Ergebnisse		
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle.
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Der erste Patient, die erste Behandlung (FPFT) der Kohorte A: 19.09.2014 Der erste Patient, die erste Behandlung der Kohorte B: 26.08.2014 Der erste Patient, die erste Behandlung der Kohorte C: 13.02.2015 Der letzte Patient, die erste Behandlung der Kohorte A: 06.08.2015 Der letzte Patient, die erste Behandlung der Kohorte B: 20.02.2015 Der letzte Patient, die erste Behandlung der Kohorte C: 15.09.2015 Der letzte Patient stellte sich für diesen CSR-Report zur letzten Visite (LPLV) von der Kohorte A am 06.05.2016 vor. Der letzte Patient stellte sich für diesen CSR-Report zur letzten Visite (LPLV) von der Kohorte B am 14.03.2016 vor. Der letzte Patient stellte sich für diesen CSR-Report zur letzten Visite (LPLV) von der Kohorte C am 14.03.2016 vor. Für diesen Bericht fand der Oracle Clinical Database Lock für die Wirksamkeit am 28.06.2016 (Kohorte A) und am 19.04.2016 (Kohorte B und C) und für die Sicherheit am 28.06.2016 für alle drei Kohorten A, B, und C statt.
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	

	A	**B**	**C**	**A+B+C**
Anzahl	63	80	100	243
Alter:				
Mean	36,3	38,7	36,1	37,1
Median	33,0	37,0	32,0	34,0
Min; Max	18;65	18; 72	19; 69	18;72
Standard-abwei-chung	12,54	13	12,41	12,64
Altersgruppe [n (%)]:				
< 65	62(98,4)	77(96,3)	97(97,0)	236(97,1)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation				
		>= 65 - < 75	1(1,6)	3(3,8)	3(3,0)	7(2,9)
		>= 75 - < 85		0		
		>= 85		0		
		>= 75		0		
		>= 65	1(1,6)	3(3,8)	3(3,0)	7(2,9)
		< 30	25(39,7)	27(33,8)	37(37,0)	89(36,6)
		>= 30 - < 45	21(33,3)	28(35,0)	34 (34,0)	83(34,2)
		>= 45 - < 60	12(19,0)	18(22,5)	26 (26,0)	56(23,0)
		>= 60	5(7,9)	7(8,8)	3 (3,0)	15(6,2)
		Geschlecht [n (%)]:				
		Männlich	34(54,0)	51(63,8)	56(56,0))	141(58,0)
		Weiblich	29(46,0)	29(36,3)	44(44,0)	102(420)
		Vorherige Therapielinien [n (%)]:				
		Median vorherige Linien	2	4	4	4
		1 vorherige ASCT	62 (98,4)	74 (92,5)	100 (100,0)	236 (97,1)
		≥2 vorherige ASCT	1(1,6)	6 (7,5)	0	7(2,9)
		Rasse [n (%)]:				
		weiß	54(85,7)	71(88,8)	86(86,0)	211
		schwarz/ afroamerikanisch	2(3,2)	4(5,0)	6(6,0)	12(4,9)
		asiatisch	3(4,8)	1(1,3)	5(5,0)	9(3,7)
		Indianer/ Ureinwohner Alaskas	0	0	2(2,0)	2(0,8)
		Hawaiianer/Patienten von den pazif. Inseln	0	0	0	0
		andere	4(6,3)	4(5,0)	1(1,0)	9(3,7)
		Ethnische Herkunft [n (%)]:				
		hispanisch / Latino	3(4,8)	1(1,3)	1(1,0)	5(2,1)
		nicht	30(47,6)	63(78,8)	56(56,0)	149(61,3)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation				
		hispanisch oder Latino				
		nicht berichtet	30(47,6)	16(20,0)	43(43,0)	89(36,6)
		Performance Status (ECOG) [n (%)]:				
		0	39(61,9)	42(52,5)	50(50,0)	131(53,9)
		1	24(38,1)	38(47,5)	50(50,0)	112(46,1)
		Vorherige Radiotherapie [n (%)]:				
			37(58,7)	59 (73,8)	69(69,0)	165(67,9)
		Raucherstatus [n (%)]:				
		Raucher/ früherer Raucher	23(36,5)	32(40,0)	36(36,0)	91(37,4)
		Nicht-raucher	37(58,7)	45(56,3)	)61(61,0)	143(58,8)
		Unbekannt	3(4,8)	3(3,8)	3(3,0)	9(3,7)
		Region [n (%)]:				
		USA/ Kanada	26(41,3)	47(58,8)	42(42,0)	115(47,3)
		Europa	37(58,7)	33(41,3)	58(58,0)	128(52,7)
		Rest der Welt	0	0	0	0
		Krankheitsstadien bei initialer Diagnose [n (%)]:				
		Stadium I	2(3,2)	2(2,5)	3(3,0)	7(2,9)
		Stadium II	28(44,4)	32(40,0)	40(40,0)	100(41,2)
		Stadium III	22(34,9)	23(28,8)	23(23,0)	68(28,0)
		Stadium IV	10(15,9)	22(27,5)	33(33,0)	65(26,7)
		Nicht berichtet	1(1,6)	1(1,3)	1(1,0)	3(1,2)
		IPS bei der initialen Diagnose [n (%)]:				
		0-2	19(30,2)	18(22,5)	15(15,0)	52(21,4)
		>=3	7(11,1)	19(23,8)	14(14,0)	40(16,5)
		nicht berichtet	37(58,7)	43(53,8)	71(71,0)	151(62,1)
		Krankheitsstadium zu Studieneinschreibung [n (%)]:				
		I	1(1,6)	1(1,3)	2(2,0)	4(1,6)
		II	20(31,7)	11(13,8)	20(20,0)	51(21,0)
		III	17(27,0)	14(17,5)	17(17,0)	48(19,8)
		IV	24(38,1)	54(67,5)	51(61,0)	139(57,2)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation				
		Nicht berichtet	1(1,6)	0	0	1(0,4)
		B-Symptome zu Baseline [n (%)]:				
		Anwesenheit	10(15,9)	18(22,5)	25(25,0)	53(21,8)
		Abwesenheit oder nicht berichtet	53(84,1)	62(77,5)	75(75,0)	190(78,2)
		B-Symptome bei der initialen Diagnose [n (%)]:				
		Anwesenheit	34(54,0)	46(57,5)	49(50,0)	129(53,1)
		Abwesenheit	28(44,4)	34(42,5)	45(45,0)	107(44,0)
		Nicht berichtet	1(1,6)	0	6(6,0)	7(2,9)
		„Bulky“ Krankheit zu Studienbeginn (Baseline) [n (%)]:				
		Ja	10(15,9)	17(21,3)	22(22,0)	49(20,2)
		Nein	53(84,1)	63(78,8)	78(78,0)	194(79,8)
		Zusätzliche lymphatische Beteiligung [n (%)]:				
		Ja	24(38,1)	36(45,0)	45(45,0	105(43,2)
		Nein	39(61,9)	44(55,0	55(55,0)	138(56,8)
		Knochenmarkbeteiligung zu Studienbeginn (Baseline) [n (%)]:				
		Ja	3(4,8)	8(10)	7(7,0)	18(7,4)
		Nein	60(95,2)	72(90)	93(93,0)	225(92,6)
		Zeit von initialer Diagnose bis zur ersten Transplantation (Jahre) [n (%)]:				
		n	63	80	100	243
		Median	1,59	1,34	1,63	1,50
		Zeit von der letzten Transplantation bis zur ersten Arzneimitteldosis der Studie(Jahre) [n (%)]:				
		n	63	80	100	243
		Median	1,03	3,37	1,72	2,02
		Zeit von der letzten Transplantation bis zur anschließenden Therapie (Monate) (%):				
		n	63	80	100	243
		Median	9,33	12,44	8,28	9,33
		Zeit von der initialen Diagnose bis zur ersten Arzneimitteldosis der Studie [n (%)]:				
		n	63	80	100	243
		Median	3,09	6,15	3,41	4,43
		Gewicht (kg):				

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

N	63	80	100	243
Mittelwert	76,27	76,56	76,42	76,43
Median	71,00	74,85	73,35	73,70
Min; Max	46,0; 138,6	45,0; 132,6	40,0; 167,6	40,0; 167,6
Q1 , Q3	62,00; 86,90	63,30; 87,50	58,50; 84,85	61,1; 86,70
Standard-abwei-chung	21,273	19,971	23,191	21,591
Anzahl vorheriger systemischer Therapieregime [n (%)]:				
1	0	0	0	0
2	34(54,0)	0	3 (3,0)	37(15,2)
3	19(30,2)	20 (25,0)	32(32,0)	71(29,2)
4	6(9,5)	21 (26,3)	36(36,0)	63(25,9)
>= 5	4(6,3)	39 (48,8)	29(29,0)	72(29,6)
Median [Min; Max]	2 [2; 8]	4 [3; 15]	4 [2; 9]	4 [2; 15]

15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelt. Alle Studienteilnehmer, die bezüglich einer Brentuximab Vedotin Vortherapie eingeschlossen wurden, erhielten die gleiche Intervention mit Nivolumab.

a: Nach TREND 2004 Des Jalais et al. 2004 (Public Health, 94, 361-366)

b: Die Angaben beruhen auf dem Studienbericht (Version vom 05.02.2016 und Version vom 14.10.2016), dem Studienprotokoll und dem statistischen Analyseplan
Quellen: (37, 38)

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Abbildung 4-35: Flow-Chart der Studie CA209-205 – Überblick

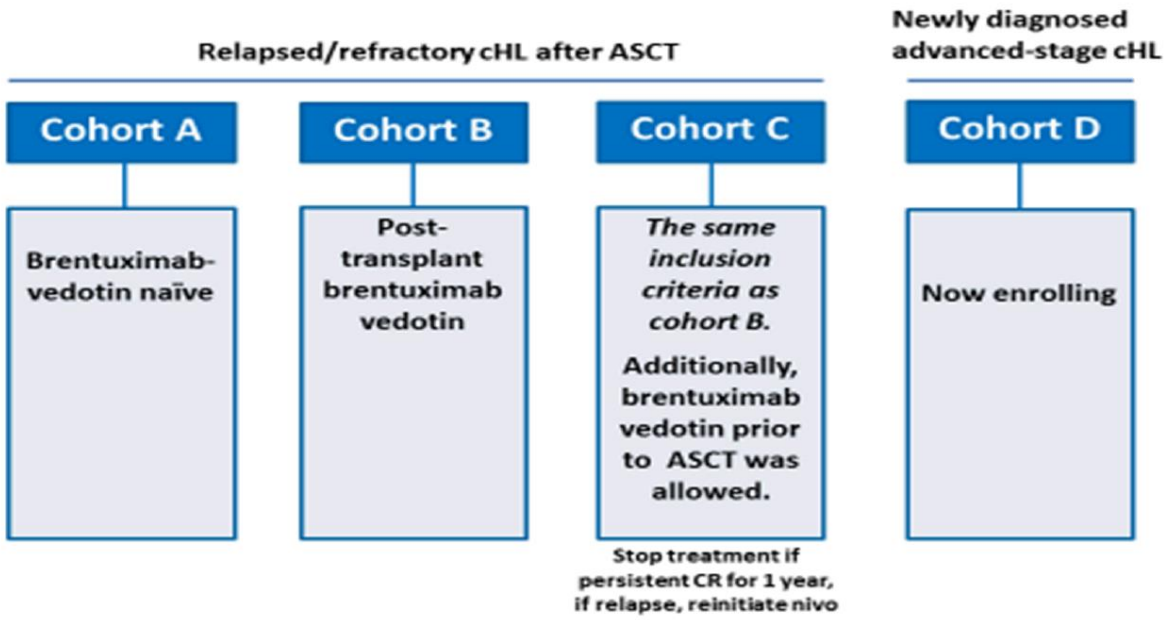

Abbildung 4-36: Flow-Chart der Studie CA209-205 – Detail Kohorte B

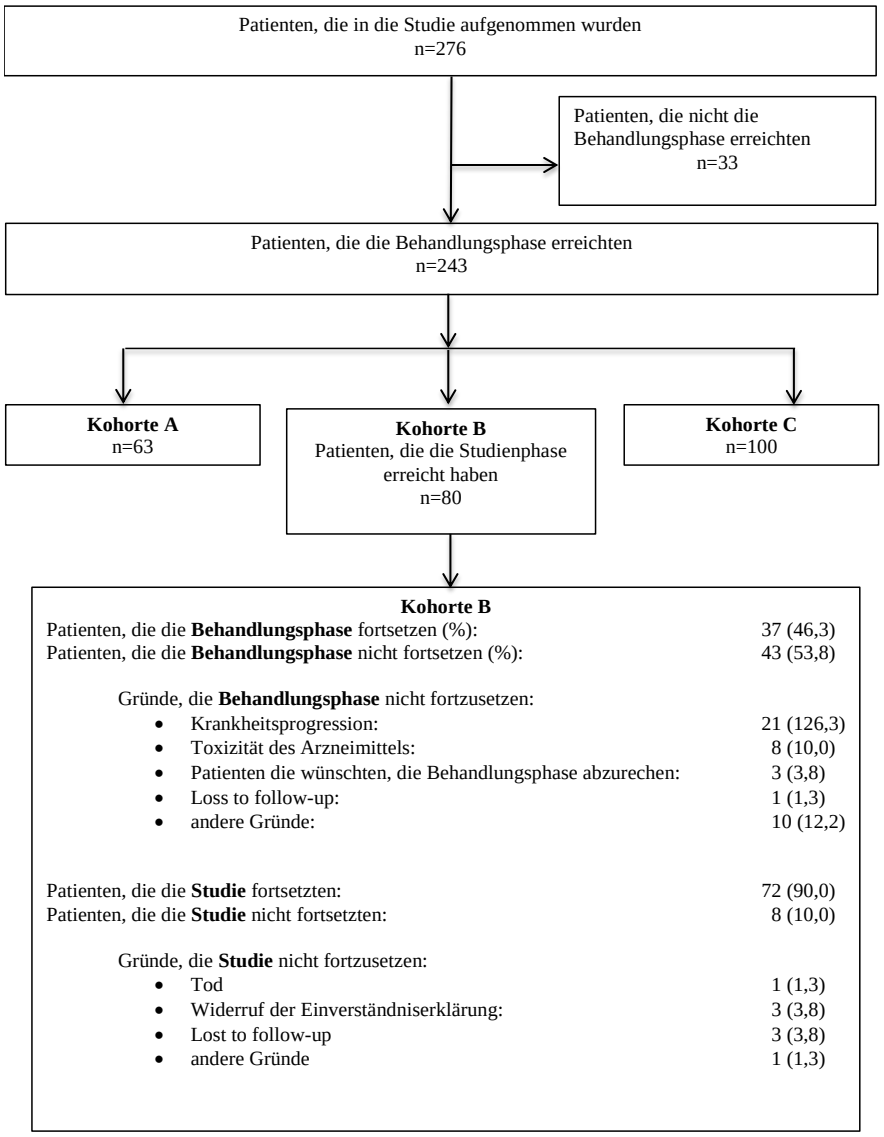

Abbildung 4-37: Flow-Chart der Studie CA209-205 – Detail Kohorte C

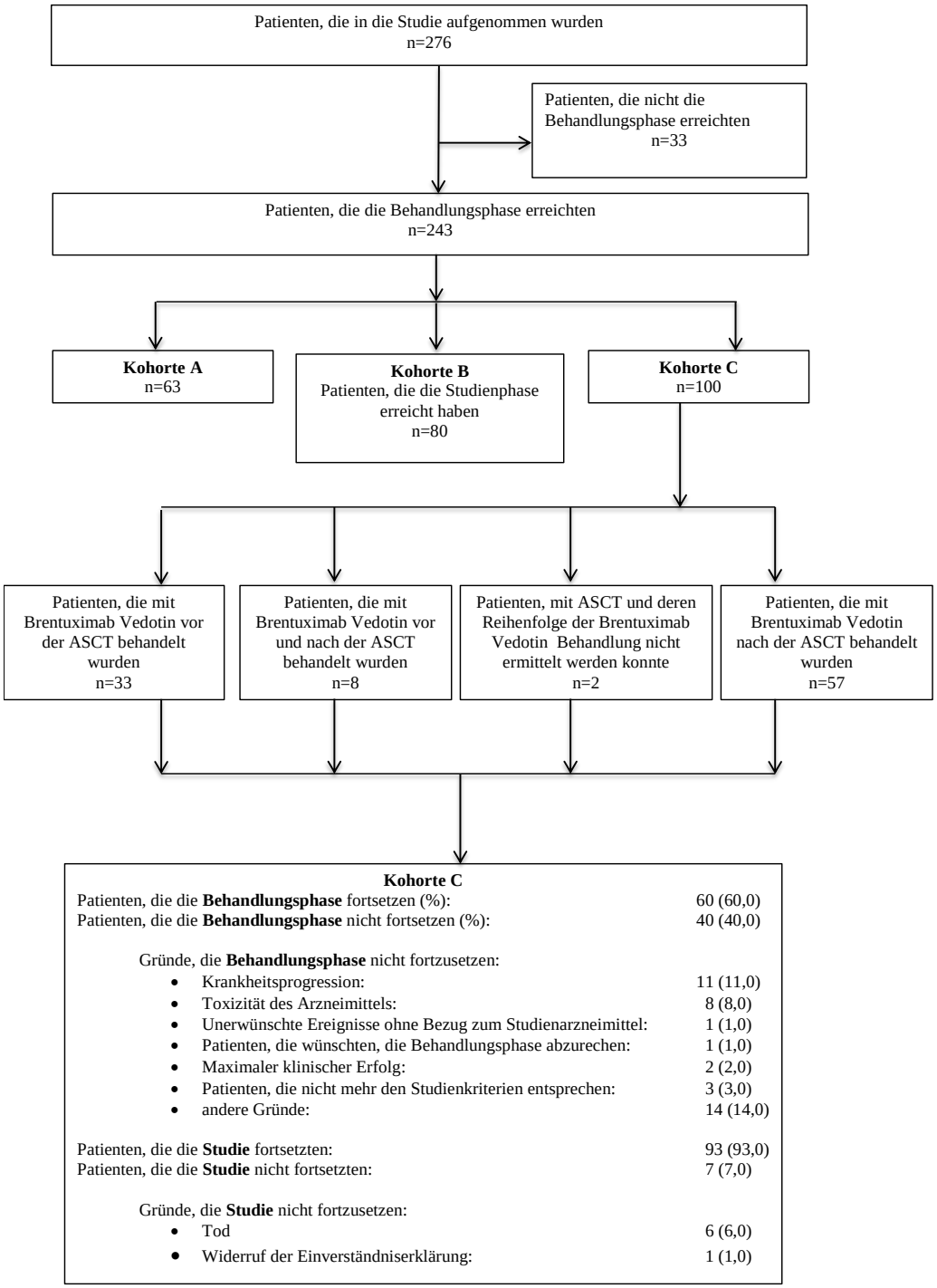

Tabelle 4-133 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-039

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Titel und Zusammenfassung		
1	Titel und Zusammenfassung	Die Studie CA209-039 wurde als offene, multizentrische Studie der Phase I durchgeführt. Bei dem vorliegenden klinischen Studienbericht vom Januar 2016 handelt es sich um eine Interimsanalyse von insgesamt n=23 Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom, die mit Nivolumab als Monotherapie behandelt wurden.
Einleitung, Hintergrund		
2	Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale	Die Studie wurde durchgeführt, um Ergebnisse zur Sicherheit, Wirksamkeit, Immunogenität und Pharmakodynamik von Nivolumab bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom als Monotherapie zu erhalten.
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z.B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	Es handelt sich um eine offene, multizentrische, Phase-I-Studie von Nivolumab. Obwohl die Studie den Einschluss von Patienten mit jeglicher Form des Hodgkin-Lymphoms, inklusive dem nodulären Lymphozyten-prädominanten Hodgkin-Lymphom (NLPHL), erlaubte, hatten alle 23 eingeschlossen Hodgkin-Lymphom Patienten ein klassisches Hodgkin-Lymphom (cHL). Nach der ersten Dosis folgte eine Phase von 3 Wochen mit pharmakokinetischem und pharmakodynamischem Assessment von Nivolumab. Nach dem Erstellen des Assessments wurde die Therapie alle zwei Wochen durchgeführt. Ein Assessment wurde in den Wochen 4, 8, 16, 24 und dann alle 16 Wochen durchgeführt. Patienten mit cHL wurden durch den Investigator nach den „per protocol“ definierten „International Workshop to standardized Response Criteria for Lymphomas“ evaluiert. Die Studie sollte über zwei Jahre mit der Gabe des Studienarzneimittels durchgeführt werden oder bis zur kompletten Remission (CR) oder bis zur Bestätigung der Progression der Krankheit (PD) oder unakzeptablen Toxizität. Nach Absetzen des Studienarzneimittels sollten alle Patienten noch weiter 100 Tage für das Sicherheitsassessment beobachtet werden. In der Follow-up Periode sollten alle Patienten für ein weiteres Jahr beobachtet werden. Die Überlebensanalyse sollte für 5 Jahre nach Studienbeginn aufrechterhalten werden oder sie sollte bis zum Tod des Patienten, bis zum Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zur Zensierung eines Patienten durchgeführt werden. **Einschlusskriterien für die Studie:** • Männer und Frauen ≥ 18 Jahre und unterschriebene

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Einverständniserklärung • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Darstellungsstatus ist 0 oder 1 (siehe Appendix 4 Studienprotokolls (Appendix 1.1)). • Eine histologische Bestätigung über einen rezidiven oder refraktären hämatologischen bösartigen Tumor • Es muss mindestens eine Läsion > 15 mm (1,5 cm) definiert durch die Lymphom Response-Kriterien sein und Patienten müssen eine weitere Läsion haben, die für eine Biopsie offen zugängig ist. Patienten mit einer zuvor bestrahlten messbaren Läsion wurden für die Studie zugelassen, wenn eine Progression der Krankheit messbar nachgewiesen werden konnte. • Mehr als 100 Tage nach einer autologen Transplantation • Wenigstens ein Zyklus einer zurückliegenden Chemotherapie. Die Patienten hatten keine Therapie mehr seit drei Wochen vor der ersten Arzneimittelgabe dem Tag 1 der Studie (drei Wochen subkutan, zwei Wochen oral, eine Woche topische Anwendungen) • Zurückliegende palliative Bestrahlung muss bis zwei Wochen vor der Studie bezogen auf den Tag 1 abgeschlossen sein. • Brentuximab Vedotin vorbehandelte oder naive Patienten waren geeignet. Die Brentuximab Vedotin Behandlung musste nicht als gescheitert bewertet werden, um in die Studie aufgenommen zu werden. **Ausschlusskriterien für die Studie:** • Myelodysplastisches Syndrom, Polycythämie, essenzielle Thrombozythämie, Myelofibrose, akute Leukämie, chronische myeloische Leukämie, T-Zell-Lymphom, Burkitt-Lymphom • Krankengeschichte mit Beteiligung des Zentralnervensystems mit einem hämatologischen bösartigen Tumor oder Symptome, die auf eine Beteiligung des Zentralnervensystems deuten. • Krankengeschichte mit einer Bestrahlung der Brust <= 24 Wochen vor der ersten Gabe des Studienarzneimittels • Aktive Autoimmunerkrankung, Krankengeschichte einer bekannten oder vermuteten Autoimmunerkrankung oder eine Krankengeschichte eines Syndroms, das systemische Kortisongaben oder immunsuppressive Medikation erfordert, werden ausgeschlossen. • schwerwiegende unkontrollierte medizinische Funktionsstörung oder aktive Infektion • nicht adäquate tiefe Venenthrombose • unkontrollierte oder signifikante Herz-Kreislauf-Erkrankung

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• zurückliegende Therapie mit Anti-PD-1-, Anti-PD-L1-, Anti-PD-L2-, Anti-CD137- oder Anti-CTLA-4-Antikörpern (andere Antikörper oder spezielle Arzneimittel gegen T-Zellen Co-Stimulatoren oder Checkpoint Inhibitoren) • Krankengeschichte mit Grad 4 einer anaphylaktischen Reaktion auf eine Antikörpertherapie Die folgenden Medikamente waren verboten oder begrenzt während der Studie: • Gleichzeitige Zyklen von Chemotherapie, Hormontherapie oder Immuntherapie • Systemische Gabe von Kortison (> als 10 mg /Tag oder Äquivalent) bis zu 7 Tagen vor Studienbeginn • Gleichzeitige immunsuppressive Medikation • Gleichzeitige RANKL-Inhibitoren • Impfungen • Bisphosphate sind erlaubt bei Knochenschmerzen und Hyperkalzämie **Studienzentren:** Alle 23 eingeschriebenen Patienten mit cHL wurden in sieben klinischen Forschungszentren in den USA behandelt.
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	**Gruppe 1 (n= 15):** • Nivolumab wurde nach einer gescheiterten autologen Stammzelltransplantation (ASCT) mit anschließender Brentuximab Vedotin Behandlung gegeben • Alle zwei Wochen wurde Nivolumab 3mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion gegeben • Keine Dosiseskalation oder -reduktion war vorgesehen • Nur für diese Gruppe wurde die Wirksamkeit bestimmt. **Gruppe 2 (n=8):** • Nivolumab wurde nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien gegeben • Alle zwei Wochen wurde Nivolumab 3mg/kg Körpergewicht als intravenöse Infusion gegeben • Keine Dosiseskalation oder -reduktion war vorgesehen
5	Spezifisches Studienziel	**Primäres Studienziel:** Mit der Studie CA209-039 sollte die dosislimitierende Toxizität, die maximal verträgliche Dosis und die empfohlene Phase-II-Dosis für Nivolumab bis zu einer Maximaldosis von 3 mg/kg alle 2 Wochen verabreicht bei Patienten mit einer rezidivierenden oder refraktären malignen hämatologischen Erkrankung nachgewiesen werden. **Sekundäre Studienziele:** Es sollte die Pharmakokinetik, die limitierende

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Antitumoraktivitäten der verschiedenen Dosierungen und die Immunogenität von Nivolumab bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom charakterisiert und ausgewertet werden. Es sollte das Potenzial der Assoziation von Anti-programmed-death 1 Expressionen an Tumorzellen mittels Immunhistochemie ermittelt und die klinische Wirksamkeit bestimmt werden. **Explorative Ziele:** Es werden die pharmakodynamischen Effekte von Nivolumab an selektiven Markern der Immunmodulation im peripheren Blut und in Tumorblutproben untersucht. Es wird die potenzielle Assoziation zwischen ausgewählten Biomarkern und der klinischen Wirksamkeit untersucht. Es wird die Gesamtüberlebenszeit von Nivolumab als Monotherapie über fünf Jahre untersucht.
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	**Primärer Endpunkt:** **Sicherheitsassessment** Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jegliches neu auftretende unerwünschte medizinische Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation, und zwar unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation. Das Sicherheits-Assessment basierte auf der Auflistung von Häufigkeit von auftretenden unerwünschten Ereignissen durch das Studienarzneimittel. Dabei wurden das Auftreten von Tod, UEs, SUEs oder UEs mit Beendigung der Studienmedikation notiert. UEs, die zur Verzögerung des Therapieintervalls führen, und ausgewählte UEs wurden erfasst. Ein spezifisches klinischen Labor-Assessment wurde durchgeführt. Dabei wird die Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses (UE), die Inzidenz und die Zeit bis zur Besserung bestimmt. Berücksichtigt werden alle UE, die ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage bzw. 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. Patienten ohne UE wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren, oder zum Zeitpunkt von 30 Tagen bzw. 100 Tagen nach Ende der Behandlung, je nachdem, was zuerst auftrat. Es wurden die Ergebnisse zu folgenden UEs dargestellt: • Jegliches UE • UE mit einem Schweregrad von 3 bis 4 nach CTCAE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) • UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation • Immunvermittelte UE Bei den UE mit Grad 3-4 ist zu beachten, dass für die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten generell das Ereignis mit dem höchsten Schweregrad berücksichtigt wurde. Einzige Ausnahme bilden die Patienten, die als höchsten Schweregrad ein UE mit Grad 5 hatten. Lag zuvor für dieses UE ein Grad 3 oder 4 vor, so wurde dieser Patient als Patient mit UE mit Grad 3 oder 4 berücksichtigt. Lag zuvor oder zudem kein UE mit Grad 3 oder 4 vor, sondern nur UE vom Grad 1 oder 2 und das UE mit Grad 5, so wurde dieser Patient als frei von UE mit Grad 3-4 klassifiziert. Ein schwerwiegendes UE (SUE) ist unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation. Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis • zum Tod führte • lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können) • eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert) • in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte • eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war • ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war (definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zu Tod oder Krankenhauseinweisung geführt hat und das, gestützt auf medizinische und wissenschaftliche Beurteilung, den Studienteilnehmer/Patienten gefährdet hat oder eine Intervention erforderte [z.B. Medikation, chirurgischer Eingriff], um eine der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden. Beispiele solcher Ereignisse schließen ein (sind aber nicht vollständig): die Behandlung auf einer Intensivstation oder die häusliche Behandlung eines allergischen Bronchospasmus; (relevante) Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führen). Vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation war ebenfalls ein SUE. Nach Vorgabe des Sponsors (BMS) war auch das Eintreten einer Schwangerschaft, Überdosierung, Krebserkrankung oder arzneimittelinduzierter Leberschaden als SUE anzusehen. Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten mussten alle SUE erfasst werden, einschließlich solcher, von denen ein Zusammenhang mit Protokoll-spezifischen Maßnahmen/Abläufen (Prozeduren) angenommen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wurde. Ein SUE-Bericht war auch in dem Fall zu erstellen, in dem es Zweifel am Schweregrad (schwerwiegendes UE oder nicht) gab. SUE mussten unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, dokumentiert und innerhalb 24 Stunden an BMS oder dessen Beauftragten berichtet werden, um die Erfüllung regulatorischer Anforderungen sicherzustellen. Der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 18.0. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der zugeordneten Behandlung erhielten. **Sekundäre Endpunkte** • **Pharmakokinetik** Es wurde die Serumkonzentration von Nivolumab von Blutproben zu bestimmten Studienzeitpunkten bestimmt, um die Pharmakokinetik in Patienten mit rezidiven/refraktären hämatologischen Tumoren zu bestimmen. • **ORR** Um den klinischen Nutzen von Nivolumab zu messen, wurde die objektive Ansprechrate (ORR) bestimmt. Dabei ist die ORR definiert als Anzahl von Patienten mit der besten „overall“ Ansprechrate (BOR) von CR oder PR geteilt durch die Anzahl der behandelten Patienten. BOR ist definiert als das beste Ansprechen zwischen dem Datum der ersten Arzneimittelgabe bis zur dokumentierten Progression oder bis zu einer anschließenden Therapie, je nachdem was zuerst eintritt. Der primäre Endpunkt der Wirksamkeit ORR von Nivolumab in der Studie wurde nach den Investigator-Assessment gemäß „International Workshop to Standardized Response Criteria“ bestimmt. Der sekundäre Endpunkt der Wirksamkeit ORR von Nivolumab in der Studie wird nach dem IRRC-Assessment mit den 2007 IWG Kriterien für maligne Lymphome bestimmt. • **Zeit bis zum Ansprechen der Therapie (TTR)** Die Zeit bis zum Ansprechen mit BOR von CR und PR war definiert als die Zeit der ersten Dosis bis zur ersten dokumentierten Ansprechen (CR oder PR). • **Zeit bis zur CR** CR war definiert als Zeit zwischen dem Datum der ersten Dosis des Arzneimittels bis zum Datum der ersten dokumentierten PR.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• **Zeit bis zur PR** PR war definiert als Zeit zwischen dem Datum der ersten Dosis des Arzneimittels bis zum Datum der ersten dokumentierten PR. • **Dauer des Ansprechens (DOR)** Die durchschnittliche DOR wurde mit der Kaplan-Meier-Methode für Patienten berechnet, die die CR und PR erreichten. Dabei wurde ein zweiseitiges 95 % Konfidenzintervall konstruiert. Die Spannweite der DOR wurde gezeigt. • **Progressionsfreies Überleben (PFS)** Die PFS war definiert als Zeit zwischen dem Datum der ersten Dosis des Arzneimittels bis zum Datum des ersten dokumentierten radiologischen Befundes über die Krankheitsprogression oder des Todes auf Grund jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintritt. • **Serum Antikörper gegen das Arzneimittel Nivolumab (ADA)** **Explorative Endpunkte:** • PD-L1 mittels Immunhistochemie (IHC)-assay • PD-L1, PD-L2, 9p24, pSTAT3, und EBV mittels Dana Farber Cancer Institut (DFCI)-assay • ORR nach dem Investigator • PD-L1 Expressionsstatus nach IHC • 9p24.1 und molekulare Tumorcharakteristiken (PD-L1, PD-L2, pSTAT3, EBV mit DFCI) • Gesamtüberleben (OS) Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dosierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren.
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	Für die Studie CA209-039 wurde vorab eine adäquate Fallzahlschätzung durchgeführt, die sich auf den Endpunkt Objektive Ansprechrate (ORR) bezieht. Die Fallzahlbestimmung in der Steigerungsphase basiert nicht auf statistischer Berechnung, aber sie beruht auf der Anzahl der beobachteten Toxizität. Es wurde erwartet, dass 6 bis 9 Patienten mit jeder Dosis behandelt werden würden. Bei der erweiterten Kohorte wurde erwartet, 23 Patienten in der Studie zu haben, die mit der maximalen Dosierung von 3 mg/kg behandelt wurden. Wenn in der erweiterten Kohorte 4 (17,%) oder 5 (21,7%) von den 23 Patienten auf die Therapie ansprechen würden, läge die untere Grenze für die objektive Ansprechrate bei einem 90% einseitigen Konfidenzinterwals bei 7,8 % und 11,0%.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der	Die Patienten wurden entsprechend ihrer Krankheit und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	ihres Krankheitsverlaufs in Verbindung mit der Therapie den entsprechenden zwei Gruppen zugeordnet. Refraktäre/rezidivierende cHL-Patienten mit gescheiterter ASCT und Brentuximab Vedotin Behandlung wurden der Gruppe „ASCT-Bren failed“ zugeordnet. cHL-Patienten, die eine alternative Therapie hinter sich hatten (ohne die Patienten mit Versagen der ASCT und Brentuximab Vedotin Behandlung), wurden der Gruppe „cHL Other“ zugeordnet.
9	Verblindung	Die Studie war eine unverblindete Studie.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Studienteilnehmer/Patient
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	**Sicherheitsassessment** Alle UE und SUE wurden während der Studie und bis zu 100 Tagen nach der letzten Dosis des Studienarzneimittels Nivolumab erhoben. Die berichteten UEs werden nach CTC Graden eingeteilt. Dabei wird bevorzugt nach Dauer, nach System-Organ-Klasse (SOC) und nach schlimmster CTC Einteilung unterschieden. **Klinische Laborergebnisse** Alle Laborergebnisse wurden nach der Einteilung von NCI CTCAE (Version 4.0) kategorisiert. Die Ergebnisse liegen zu Studienbeginn und bis zu 100 Tagen nach der letzten Arzneimittelgabe von Nivolumab vor. Für Patienten, die sich noch in der Studie befinden, liegen die Ergebnisse für die Zeit nach Studienbeginn vor. Bei Todesfällen während der Studie wurden alle Todesfälle (mit Todesursache), alle Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Arzneimittelgabe (mit Todesursache) und alle Todesfälle innerhalb von 100 Tagen nach der letzten Arzneimittelgabe (mit Todesursache) dokumeniert. Das Datum des Auftretens und die Zeit des Verschwindens der UE werden notiert. **Ausgewählte UEs** Die ausgewählten UEs (jegliche UEs, arzneimittelabhängige UEs, UEs mit Verbindung zum Studienabbruch, UEs mit Studienabbruch aufgrund des Studienarzneimittels) wurden einzeln für jede Kategorie summiert. **Immunogenität** Die Anzahl der Patienten wird berichtet, die die folgenden Parameter aufweisen: ADA-positiv, zu Studienbeginn, ADA-positiv, persistierend positiv (PP), nicht PP aber letzte Blutprobe positiv, anders positiv, neutralisierend Positive und ADA-negativ. Wirksamkeit (PFS, OS und DOR)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Zeit bis zum Eintritt als Verteilung (im Einzelnen für PFS, OS, DOR) wird mit der Kaplan-Meier-Methode (K-M) bestimmt. Wenn geeignet, wird der Median mit der Brookmeyer und Crowley Methodik mit dem 95% Konfidenzintervall bestimmt. Raten über feste Zeitpunkte (PFS 6 Monate und OS 12 Monate) werden durch die K-M-Schätzung und die Konfidenzintervalle werden mit der Greenwood Formel abgeleitet. Konfidenzintervalle für binominale Anteile werden mit der Clopper-Pearson-Methode abgeleitet. Dabei wird sowohl nach dem Assessment des Investigators mit den „International Workshop to Standardized Response Criteria for Lymphoma“ per protocol und nach den IRRC Assessment nach den 2007 IWG Kriterien ausgewertet. **ORR** ORR wird für CRR und PRR mit dem korrespondierenden zweiseitigen Konfidenzintervall nach der Clopper-Pearson-Methode summiert. **Pharmakokinetik** Es wird die Serumkonzentration von Nivolumab von Blutproben zu bestimmten Studienzeitpunkten bestimmt, um die Pharmakokinetik in Patienten mit rezidiven/refraktären hämatologischen Tumoren zu bestimmen. **Mediane Dauer des Ansprechens, die mediane Dauer der CR und die mediane Dauer der PR** Die mediane Dauer des Ansprechens wurde mit der K-M-Methode für Patienten durchgeführt, die CR oder PR erreicht haben. Ein zweiseitiges 95 % Konfidenzintervall für die mediane Dauer des Ansprechens wurde erstellt. Dazu wurde die Spannweite der DOR (min., max.) gezeigt. Zusätzlich werden die Prozentzahlen der Patienten, die immer noch ansprachen, zu verschiedenen Zeitpunkten (3, 6, 12, 18 und 24 Monate) basiert auf dem DOR K-M-Plot gezeigt. **Explorative Endpunkte** PD-L1 mittels Immunhistochemie (IHC)-assay. Es handelt sich um eine beschreibende Statistik der PD-L1 Expression und des PD-L1-Status mit Aufstellung von allen PD-L1, einem kumulativen Plot der Verteilung der PD-L1 Expression gegen die Perzentile der Population und die Anzahl des PD-L1 Status von allen cHL Patienten. **Andere Biomarker** Es wird eine Liste mit Genmutationen von 9p24 erzeugt. Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben (OS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Dosierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Zeitpunkt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren. **PFS und PFSR** Die PFS-Kurve wird mit der K-M-Methode erstellt. Die PFS Rate wird nach 6, 12, 18 und 24 Monaten unter Verwendung der K-M Schätzung der PFS-Kurve bestimmt. **OS und OSR** OSR nach einem Jahr und zwei Jahren wird mit der K-M-Methode bestimmt. Wenn die Patientenanzahl unter Therapie zu gering ist (<5), wird die OSR nicht bestimmt. Die OS-Kurve wird nach der K-M-Methode erzeugt. Für die Aktualität der Nachbeobachtung wird summiert, so dass die Zeit zwischen dem letzten Kontakt und dem Zeitpunkt des Datenschnitts genommen wird. Patienten, die vor dem Datenschnitt gestorben sind oder zum Datenschnitt oder danach dem Datenschnitt am Leben waren, werden auf 0 gesetzt. Die Aktualität der Nachbeobachtung wird in folgende Kategorien eingeteilt: 0 Tage, 1 Tag -3 Monate, 3-6 Monate, 9-12 Monate und >=12 Monate.
Ergebnisse		
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Die Studie CA209-039 war eine einarmige Studie, entsprechend erfolgte keine Randomisierung. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren n=3 Patienten in der Behandlungsphase, n=13 Patienten bereits nicht mehr in der Behandlungsphase und damit im Follow-up, n=5 Patienten verstorben und n=2 Patienten als loss to Follow-up gelistet. Siehe auch Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle.
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Die Einschreibung für die Patienten in die Studie fand über 11 Monate vom 21.12.2012 – 11.11.2013 statt. Die letzte Visite mit dem letzten Patienten war am 19.06.2015. Zum Zeitpunkt des Interim-Studienberichts lief die Studie noch. Der Datenschnitt mit der Oracle Clinical Database für die Interimanalyse war der 11.08.2015. Die Behandlungsphase sollte per Protokoll maximal 2 Jahre dauern. Patienten, die eine CR über 16 Wochen hatte, konnten bereits früher mit der Studie aufhören. Für alle Patienten gab es eine Nachbeobachtungszeit mit Sicherheitsassessment über 100 Tage. Generell war die Nachbeoachtungszeit auf 1 Jahr festgesetzt. Die Überlebensanalyse sollte bis 5 Jahre nach Studienbeginn aufrecht erhalten werden oder sie sollte bis zum Tod des Patienten, bis zum Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zur Zensierung eines

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten durchgeführt werden.
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	

Patientenpopulation	**Nivolumab Monotherapie**	
Population für die Sicherheit Alle behandelten cHL-Patienten, die eine Monotherapie Nivolumab erhalten haben.	23	
Population für die Wirksamkeit Refraktäre/rezidive cHL-Patienten mit gescheiterter ASCT und Brentuximab Vedotin Behandlung	15	
cHL –Patienten, die eine alternative Therapie hatten ohne die Patienten mit Versagen der ASCT und Brentuximab Vedotin Behandlung	8	
Population für die Immunogenität	19	
Alle evaluierbaren cHL-Patienten mit quantitativer PD-L1 Expression	10	
Alle getesteten cHL Patienten auf PD-L1	10	
cHL-Patienten die ohne Progression behandelt wurden	4	
Populationscharakteristika	**CA209-039**	
Alter [Jahre]:		
N	Nach ASCT und Brentuximab Vedotin: 15	Andere: 8
Mittelwert	38,6	29,6
Median	40	29,0
Min; Max	24; 54	20, 41
Standardabweichung	10,08	6,72
Altersgruppe [n (%)]:		
	n=15	n=8
< 65	15 (100,0)	8 (100,0)
>= 65 - < 75	0	0
>= 75 - < 85	0	0
>= 85	0	0
>= 75	0	0
>= 65	0	0
< 30	3 (20,0)	4 (50,0)
>= 30 - < 45	9 (60,0)	4 (50,0)
>= 45 - < 60	3 (20,0)	0
>= 60	0	0
Geschlecht [n (%)]:		
männlich	10 (66,7)	2 (25,0)
weiblich	5 (33,3)	6 (75,0)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ethnie [n (%)]:
		weiß: 12 (80,0) / 8 (100,0)
		schwarz/afroamerikanisch: 2 (13,3) / 0
		asiatisch: 0 / 0
		amerik. Indianer/Alaska: 0 / 0
		Hawaiianer/Pazifikinsulaner: 0 / 0
		andere: 1 (6,7) / 0
		Ethnische Herkunft [n (%)]:
		hispanisch oder Latino: 1 (6,7) / 2 (25,0)
		nicht hispanisch oder Latino: 13 (86,7) / 6 (75,0)
		nicht berichtet: 1 (6,7) / 0
		derzeitig/ehemalig: 5 (33,3) / 0
		niemals: 10 (66,7) / 0
		unbekannt: 0 /
		Region [n (%)]:
		USA/Kanada: 15 (100,0) / 8 (100,0)
		Europa: 0 / 0
		Rest der Welt: 0 / 0
		Gewicht (kg):
		N: 15 / 8
		Mittelwert: 81,05 / 74,01
		Median: 73,5 / 64,40
		Min; Max: 50,7; 126,0 / 52,0, 135,9
		Q12, Q3: 62,80; 95,90 / 57,20, 80,50
		Standardabweichung: 23,758 / 27,145
		ECOG Performance Status [n (%)]:
		0: 7 (46,7) / 4 (50,0)
		1: 8 (53,3) / 4 (50,0)
		Min = Minimum Max = Maximum Q1 = 25%-Quartil Q3 = 75%-Quartil
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine nichtrandomisierte Studie handelt.

a: Nach TREND 2004 Des Jalais et al. 2004 (Public Health, 94, 361-366)

b: Die Angaben beruhen auf dem Studienbericht (Version vom 05.02.2016), dem Studienprotokoll und dem statistischen Analyseplan

Quellen: (39)

Abbildung 4-38: Flow-Chart der Studie CA209-039

Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden
n=23

Gruppe mit vorausgegangener ASCT und Brentuximab Behandlung n=15

Patienten, die die **Behandlungsphase** fortsetzen (%):	2 (13,3)
Patienten, die die **Behandlungsphase** nicht fortsetzen (%):	29 (36,3)
Gründe, die **Behandlungsphase** nicht fortzusetzen:	
• Krankheitsprogression:	5 (33,3)
• Toxizität des Arzneimittels:	2 (13,3)
• Patienten die wünschten, die Behandlungsphase abzubrechen:	2 (13,3)
• Maximum klinischer Nutzen (CR oder 2 Jahre Therapie erreicht):	3 (20,0)
• Andere Gründe:	1 (6,7)
Patienten, die die **Studie** fortsetzten:	14 (93,3)
Patienten, die die **Studie** nicht fortsetzten:	1 (6,7)
Gründe, die **Studie** nicht fortzusetzen:	
• Andere Gründe:	1 (6,7)

Gruppe mit andere Behandlung n=8

Patienten, die die **Behandlungsphase** fortsetzen (%):	1 (12,5)
Patienten, die die **Behandlungsphase** nichtfortsetzen (%):	7 (87,5)
Gründe, die **Behandlungsphase** nicht fortzusetzen:	
• Krankheitsprogression:	1 (12,5)
• Toxizität des Arzneimittels:	0
• Patienten die wünschten, die Behandlungsphase abzubrechen:	0
• Maximum klinischer Nutzen (CR oder 2 Jahre Therapie erreicht):	3 (37,5)
• Andere Gründe:	3 (37,5)
Patienten, die die **Studie** fortsetzten:	8 (100,0)
Patienten, die die **Studie** nicht fortsetzten:	0
Gründe, die **Studie** nicht fortzusetzen:	
• Andere Gründe:	0

Tabelle 4-134 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie von Cheah et al. 2016

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Titel und Zusammenfassung		
1	Titel und Zusammenfassung	Der Artikel „Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes" von C. Y. Cheah et al. wurde online am 18.April 2016 in Annals of Oncology 27:1317–1323, 2016 mit der doi:10.1093/annonc/mdw169 publiziert. Dieser Artikel beschreibt die Durchführung einer retrospektiven Studie von Patienten mit klassischem Hodgkin Lymphom, die Brentuximab Vedotin nicht als frühe Therapie, sondern als Heilungsversuch nach vorangegangenen Therapien erhalten haben und bei denen es zu einer Krankheitsprogression kam. Der Krankheitsverlauf aller Patienten der Studie musste eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin beinhalten und bei allen betrachteten Patienten gescheitert sein. Der Verlauf der nachfolgenden Therapie wurde analysiert, um herauszufinden, wie die klinischen Ergebnisse und eventuell Zukunftsprognosen für jeden Patienten sind. Dafür wurde für jeden Patienten die Behandlungsstrategie nach der Krankheitsprogression einzeln bestimmt. Um das zu Erreichen wurden Studienteilnehmercharakteristiken der einzelnen Patienten aus elektronischen Aufzeichnungen der Datenbank des MD Anderson Cancer Center (MDACC) zum Zeitpunkt der Diagnose von cHL und zum Zeit nach der Brentuximab Vedotin Behandlung mit Progression und Therapie der Krankheit herausgesucht. Die Erhebung der Daten fand für einen Zeitraum von Juni 2007 – Januar 2015 statt. Da die initiale Therapie unter Umständen in anderen Zentren durchgeführt wurde, fehlen zum Teil klinische Daten oder Labordaten von einzelnen Patienten.
Einleitung, Hintergrund		
2	Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale	Patienten mit klassischem Hodgkin Lymphom machen zum Teil eine Vielzahl von Behandlungsversuchen, ohne dauerhaft geheilt zu werden. Dabei ist bisher nicht bekannt, wie sich die Krankheitsprogression nach einer gescheiterten Brentuximab Vedotin Behandlung entwickelt. Um die Heilungschancen und die Prognosefaktoren bestimmen zu können, wurde die Studie durchgeführt.
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z.B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	**Einschlusskriterien** • Die Datenbank des MD Anderson Cancer Center (MDACC) wird nach Patienten durchsucht, die eine Brentuximab Vedotin Behandlung hinter sich haben. • Die Suche in der Datenbank umfasst einen Zeitraum von Juni 2007 – Januar 2015 • Patienten müssen einen histologischen Nachweis

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		über das Vorliegen eines cHL haben. • Nach der Behandlung mit Brentuximab Vedotin sind die HL-Patienten rückfällig/refraktär gewordenen. • Eine Krankheitsprogression zu jeder Zeit nach der Behandlung mit Brentuximab Vedotin ist möglich. **Ausschlusskriterien** • Patienten, die Brentuximab Vedotin als Teil einer ersten Therapie erhalten haben.
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	Es handelt sich um eine retrospektive Studie über den Verlauf von cHL-Patienten, die nach einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin wieder an HL erkrankt sind. Eine Vergleichsgruppe zur Interventionsgruppe existiert nicht. Für einen vorgegebenen Zeitraum wird der Krankheitsverlauf jedes eingeschlossenen Patienten aus einer Datenbank retrospektiv ermittelt. Die verschiedenen Behandlungsweisen werden einander gegenübergestellt und besonders die OS, PFS, CR, PR verglichen.
5	Spezifisches Studienziel	Das Ziel der Studie war es, die Einflussgrößen / Eigenschaften und die Ergebnisse der Population der nachfolgende Therapie nach einer gescheiterten Brentuximab Vedotin zu beschreiben, um als Referenzpunkt für Phase-II-Studien für neu entstehende Therapien zu dienen.
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	**Primärer Endpunkte** Progressionsfreies Überleben (PFS) Gesamtüberleben (OS) **Sekundäre Endpunkte** Wirksamkeit der nachfolgenden Therapie nach der gescheiterten Brentuximab Vedotin Behandlung **Explorative Endpunkte** Prognostische Faktoren für die Vorhersage von PFS und OS
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	Eine Fallzahlbestimmung in dem Sinne fand nicht in der üblichen Weise statt. Es wurden die Datenbank des MD Anderson Cancer Center (MDACC) nach Daten über Patienten mit passenden Ein- und Ausschlusskriterien für einen Zeitraum von Juni 2007 bis Januar 2015 herausgefiltert. 97 Patienten haben die Kriterien erfüllt und wurden in die Studie aufgenommen.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Es fand keine Zuordnung von Patienten mit cHL in verschiedenen Gruppen statt. Die retrospektive einarmige Betrachtung der verschiedenen Therapien nach einer Brentuximab Vedotin Behandlung wurde analysiert und dazu der Krankheitsverlauf der Patienten betrachtet. Dazu wurde die nachfolgende Therapie mit Ergebnissen als Endpunkte (OS, PFS, CR PR) dargestellt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
9	Verblindung	Die Studie ist eine retrospektive einarmige Studie. Eine Verblindung fand nicht statt.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Jeder einzelne Patient bildete die kleinste Analyseneinheit.
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	Die PFS und OS war definiert als Zeit (in Monaten) gemessen von dem Datum des bestätigten Rückfalls nach der Brentuximab Vedotin Behandlung bis zur Progression der Krankheit oder dem Tod auf Grund jeglicher Ursache. Die Verteilung der vorliegenden Zeit wird mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode dargestellt und vergleichbare Gruppen wurden mit dem Log-Rank Test verglichen. Mit der Cox-Regression (proportional hazard model) wird die Assoziation zwischen den prognostischen Faktoren der Patienten ermittelt und es wird die PFS und OS nach Progression der Krankheit berechnet. Der Schwellenwert für die univariate Analyse wurde für die Signifikanz mit einem p-Wert von < 0,1 festgelegt, um Faktoren in die multivariate Analyse einfließen zu lassen. Kontinuierliche Variablen werden mit Hilfe von deskriptiver Statistik wie Median und Spannweite zusammengefasst. Kategoriale Variablen werden mit Hilfe von Tabellen über die Häufigkeit und mit 95 % Konfidenzintervallen zusammengefasst. Die Homogenität der Ansprechrate über die Gruppen wurde mit dem Chi-Quadrat-Test (χ^2-Test) bestimmt. Es wurde das Programm STAT Version 12.1 (StataCorp, College Station, TX, USA) für alle statistischen Analysen verwendet. Ein p-Wert bei einer zweiseitigen Betrachtung wurde auf <0,05 festgelegt, um signifikant zu sein.
Ergebnisse		

12	Studienteilnehmerfluss
	(inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)
		• 97 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen.
		• Bei 95 Patienten wurde Brentuximab Vedotin als einziges Mittel beim Heilungsversuch verabreicht. Für die fehlenden 2 Patienten wurden keine weiteren Aussagen gemacht.
		• Die Overall Response Rate (ORR) dieser BV-Behandlung für die untersuchten 90 Patienten war 56 %. 44 % der Patienten waren refraktär. Die Gründe für den Abbruch der Behandlung mit Brentuximab Vedotin waren
		  • Progression der Krankheit (n=76, 78%).
		  • Stammzelltransplantation (n=10, 10%) (Patienten in Remission)
		  • Toxizität (n=4, 4%) (wegen einer Neuropathie n=2, Thrombopenie n=1 und unspezifisch n=1)
		  • Patientenentscheidung (n=4, 4%)
		  • anderer Ursachen (n=3, 3%) (wegen dem Ende des Protokolls (n=2) oder dem Verlust der Versicherung beinhalten (n=1))
		• Für 89 Patienten sind die Daten zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression nach der Brentuximab

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Vedotin Behandlung erfasst worden. • Für 83 Patientendaten konnte die Progression der Krankheit mit Therapiefolge nach der Brentuximab Vedotin Therapie weiter verfolgt werden. Dabei liegen nicht alle Ergebnisse der abgefragten Kriterien für jeden Patienten vor. • 4 Patienten erhielten keine weitere Therapie aufgrund von Patientenentscheidung und schlechter Umsetzung. • Für 79 Patienten konnten die Ansprechraten bestimmt werden. Die nachfolgenden Behandlungen für die untersuchten 79 Patienten waren: • eine Aufnahme in eine Studie mit einem neuen Medikament entweder Nivolumab oder Pembrolizumab (n=28) • Gemcitabin (n=15) • Bendamustine (n=12) • andere Alkylantien (n=6) • Wiederaufnahme der Brentuximab Vedotin Behandlung (n=6) • Platinbasierte Therapie (n=4) • ASCT (n=3) • Andere (n=5)
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Retrospektiv wurden Patientendaten der Datenbank des MD Anderson Cancer Center (MDACC) von Juni 2007 – Januar 2015 entnommen.
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	**Beschreibung der Patientenpopulation (Baseline) bis vor der Brentuximab Vedotin Behandlung** • Die Mehrheit der Patienten hatte zum Zeitpunkt der Diagnose des Hodgkin Lymphoms eine noduläre sklerosierende Histologie mit einem Krankheitsstadium von III/IV und B-Symptomatik. • Die meisten Patienten haben initial eine ABVD-Behandlung, die Minderheit hat eine Vielzahl von verschiedensten Therapieregimen mit Alkylantien ± Anthracyclinen erhalten. • Ca. einem Drittel der Patienten war auf die initiale Chemotherapie refraktär. • Der Median der PFS für die initiale Therapie war 10 Monate (Spannweite von 0-106). • Zum Zeitpunkt der zweiten Remission hatten 66 Patienten (68%) eine autologe Stammzelltherapie (ASCT) und 4 Patienten (4%) eine allogene Stammzell-Transplantation (AlloSCT). • Bei den verbleibenden 27 Patienten, die keine Transplantation erhalten haben, war das Nichtansprechen der Therapie (n=21, 75%), das Alter und die Komorbidität (n=1, 4%), fehlende Mobilisation (n=1, 4%), Patientenentscheidung (n=1, 4%) und unbekannte Gründe (n=2, 7%) die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		Ursache dafür.
		• Der Median der PFS nach der initialen Stammzelltransplantation war 6,6 Monate (Spannweite 1-67).
		• Weitere 10 Patienten hatten nach der ASCT eine alloSCT, nach der dann die Behandlung mit Brentuximab Vedotin folgte.
		• Insgesamt 14 Patienten (14%) hatten vor der Brentuximab Vedotin Behandlung eine alloSCT.
		• Genauerer Informationen über das Ergebnis der letzten Therapie vor der Brentuximab Vedotin Behandlung waren für 84 Patienten erhältlich, von denen 31 (36%) refraktär waren.
		Beschreibung der Population mit Details zur Brentuximab Vedotin Behandlung
		• Der Median des Intervalls von der Diagnose bis zur einsetzenden Brentuximab Vedotin Behandlung war 2,7 Jahre mit einer Spannweite von 0,6 bis 27,1.
		• Brentuximab Vedotin wurde in 95 Fälle (95%) als einziges Mittel eingesetzt.
		Es wurde Brentuximab Vedotin
		  • als Zweitlinientherapie bei 4 Patienten (4%),
		  • als Drittlinientherapie bei 18 Patienten (18%),
		  • als Viertlinientherapie bei 33 Patienten (33%),
		  • als Fünftlinientherapie bei 18 Patienten (18%) und
		  • als späterer Linientherapie bei 24 Patienten (24%) gegeben.
		• Der Median der gegebenen Zyklen von Brentuximab Vedotin war 4 (Spannweite 2-27).
		• Bei 90 Patienten, die Brentuximab Vedotin als alleiniges Medikament bekommen hatten und ein formales Assessment über das Ansprechen der Therapie durchlaufen haben, war die objektive Ansprechrate (ORR) auf Brentuximab Vedotin 56%, während 44% auf Brentuximab Vedotin refraktär waren.
		• Der häufigste Grund für das Unterbrechen der Therapie mit Brentuximab Vedotin war die Progression der Krankheit (n=76, 78%).
		• 10 Patienten (10%) in Remission unterbrachen die Brentuximab Vedotin Behandlung, um eine Stammzelltransplantation zu erhalten.
		• 4 Patienten (4%) unterbrachen die Brentuximab Vedotin Behandlung auf Grund der Toxizität (wegen einer Neuropathie n=2, Thrombopenie n=1 und unspezifisch n=1),
		• 4 Patienten (4%) unterbrachen die Brentuximab Vedotin Behandlung aus Patientenentscheidung
		• 3 Patienten (3%) unterbrachen die Brentuximab Vedotin Behandlung aufgrund anderer Ursachen,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation		
		die das Ende des Protokolls (n=2) oder den Verlust der Versicherung beinhalten (n=1).		
		Patientenpopulation **Beschreibung der Population vor und nach der Brentuximab Vedotin Behandlung (siehe linke Spalte bzw. rechte Spalte)**	Gesamtheit der vorliegenden Daten (n) Ergebnis vor dem Beginn der Brentuximab Vedotin Behandlung	Gesamtheit der vorliegenden Daten (n) Ergebnis zu jeder Zeit nach der Therapie von Brentuximab Vedotin
		Geschlecht [n (%)]:	**97**	
		männlich	46(47)	
		weiblich	51 (53	
		Alter [Jahre]:	**97**	**89**
		Spannweite	16-83	18-84
		Medianes Alter	28	32
		Alter >45	11(11)	14 (14)
		Stadium [n (%)]	**97**	**84**
		1	2 (2)	2 (3)
		2	40 (43)	25 (30)
		3	23 (25)	18 (21)
		4	29 (31)	39 (46)
		B-Symptomatik [n (%)]:	**94**	**86**
			55 (60)	7 (8)
		Histologische Subtypen [n (%)]:	**95**	
		Knötchenartig sklerosierend	84 (88)	
		Gemischte Zellstruktur	7 (7)	
		Reich an Lymphozyten	1 (1)	
		unbekannt	3 (3)	
		Hämoglobin <105 g/l	**35**	**51**
			10 (29)	18 (35)
		Lymphozyten <0.6×10^9/l	**33**	**46**
			4 (12)	19 (41)
		Leukozytenzahlen >15×10^9/l	**34**	**82**
			11 (32)	4 (5)
		Albumin<40 g/l	**31**	**82**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation		
			19 (61)	23 (28)
		ECOG:	**61**	**81**
		0	51 (84)	33 (41)
		1	10 (16)	44 (54)
		2		3 (4)
		3		1 (1)
		Extranodalbefall	**80**	**88**
			22 (27)	31 (35)
		Max. Tumorgröße >10 cm	**40**	
			15 (37)	
		Internationaler Vorhersage Score:	**54**	
		gut (0-1)	8 (15)	
		mittel (2-3)	41 (76)	
		hoch (4-7)	5(9)	
		Median der zurückliegenden Therapieregime (Spannweite)	**94**	
			3 (0-9)	
		Initiale Chemotherapie:	**97**	
		ABVD	81 (84)	
		AVD	4 (4)	
		andere	11 (11)	
		Initiale Strahlentherapie	**97**	
			28 (29)	
		Ansprechen der Erstlinientherapie:	**93**	
		CR	33 (35)	
		PR	28 (30)	
		SD	10 (11)	
		PD	22 (24)	
		Krankheitsprogression während der BV-Therapie		**97**
				72 (74)
		Bildgebender Nachweis über die Krankheitsprogression nach der BV-Therapie		**92**
				92 (100)
		Max. Tumordurchmesser ≥ 4 cm		**69**
				18 (26)
		Biopsie durchgeführt		**88**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		18 (20) **Biopsie CD30 positive durch Immunhistochemie** **18** 14 (78) **Median von der Anzahl der nachfolgenden Behandlungen nach der BV-Behandlung** **86** 2 (0-8) ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group SCT = Stammzelltransplantation BV = Brentuximab Vedotin CR = komplettes Ansprechen PR = teilweises Ansprechen SD =stabilisierte Krankheit PD = Progression der Krankheit ABVD = Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin AVD = Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Es fand keine Einteilung in Gruppen statt.

a: Nach TREND 2004 Des Jalais et al. 2004 (Public Health, 94, 361-366)
Quellen: (31)

Abbildung 4-39: Flow-Chart der Studie Cheah 2016

97 bzw. 100 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen.
(95 Patienten erhielten BV als einziges Mittel.)

↓

Für 89 Patienten sind die Daten zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression nach der Brentuximab Vedotin Behandlung erfasst worden.

↓

Für 83 Patientendaten konnte die Progression der Krankheit mit Therapiefolge nach der Brentuximab Vedotin Therapie weiter verfolgt werden.

↓

Für 79 Patienten konnten die Ansprechraten bestimmt werden.
Die nachfolgenden Behandlungen waren

- Wirkstoffe in klinischer Erprobung (n=28)
- Gemcitabin (n=15)
- Bendamustin (n=12)
- Andere Alkylantien (n=6)
- Brentuximab Vedotin Folgebehandlung (n=6)
- Platinbasierte Therapie (n=4)
- ASCT (n=3)
- Andere (n=5)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-135 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-205

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Bristol-Myers Squibb. Nivolumab Interim 02 Clinical Study Report for Study CA209205; Non-Comparative, Multi-Cohort, Singl-Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Subjects After Failure of Autologous Stem Cell Transplant (ASCT); Report Date 14.10.2016. 2016.	A
clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab in Patients With Classical Hodgkin's Lymphoma (Registrational) (CheckMate 205); Full Text View + Study Results. 2016. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02181738	B
YOUNES, A., SANTORO, A., SHIPP, M., et al. 2016. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016 Jul 20. (inkl. Supplementary Material)	C
ICTRP WHO. ICTRP WHO Registereintrag CA209-205 Phase IIB Study of Nivolumab in subjects with Hodgkin's Lymphoma (registrational) 2016. Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001509-42-AT	D
EUCTR Non-Comparative, Multi-Cohort, Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Subjects 2016. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=CA209-205	E
PharmNet.Bund. Non-Comparative, Multi-Cohort, Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Subjects. Available from: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	F

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

CA209-205 ist eine nicht-randomisierte, offene, einarmige Phase-II-Studie.
A, B, C, D, E, F

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des einarmigen Designs kann keine Parallelität von Gruppen beurteilt werden.
A, B, C, D

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des einarmigen Designs kann keine Vergleichbarkeit von Gruppen beurteilt werden.
A, B, C, D

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-205 hat ein offenes Studiendesign (open-label).
A, B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-205 hat ein offenes Studiendesign (open-label).
A, B, C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan durchgeführt.
A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund des nicht-vergleichenden Studiendesigns ist jedoch keine Verzerrung auf Studienebene beurteilbar.

A, B, C, D, E, F

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkte: Gesamtüberleben (OS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-205 hat ein offenes Studiendesign (open-label).

A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da keine RCT. In der Studie CA209-205 wurden alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, behandelt

A

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan durchgeführt.

A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie.
A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Gesamtschau wird – aufgrund des Verzerrungspotenzials durch das einarmige Studiendesign – das Verzerrungspotenzial des Endpunktes für nicht zutreffend, jedoch für den Vergleich als hoch eingestuft.

Endpunkte: Morbidität – Rückgang der B-Symptomatik

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-205 hat ein offenes Studiendesign (open-label).
A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da keine RCT. In der Studie CA209-205 wurden alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, behandelt
A

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan durchgeführt.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie.
A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Gesamtschau wird – aufgrund des Verzerrungspotenzials durch das einarmige Studiendesign – das Verzerrungspotenzial des Endpunktes für nicht zutreffend, jedoch für den Vergleich als hoch eingestuft.

Endpunkte: Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-205 hat ein offenes Studiendesign (open-label).
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da keine RCT. In der Studie CA209-205 wurden alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, behandelt
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan durchgeführt.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie.
A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Gesamtschau wird – aufgrund des Verzerrungspotenzials durch das einarmige Studiendesign – das Verzerrungspotenzial des Endpunktes für nicht zutreffend, jedoch für den Vergleich als hoch eingestuft.

Endpunkte: Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-205 hat ein offenes Studiendesign (open-label).
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da keine RCT. In der Studie CA209-205 wurden alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, behandelt
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan durchgeführt.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie.
A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Gesamtschau wird – aufgrund des Verzerrungspotenzials durch das einarmige Studiendesign – das Verzerrungspotenzial des Endpunktes für nicht zutreffend, jedoch für den Vergleich als hoch eingestuft.

Endpunkte: Lebensqualität – EQ-5D Visueller Analogskalenwert (EQ-5D-VAS) und EQ-5D-Indexwert

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-205 hat ein offenes Studiendesign (open-label).
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da keine RCT. In der Studie CA209-205 wurden alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, behandelt
A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan durchgeführt.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie.
A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Gesamtschau wird – aufgrund des Verzerrungspotenzials durch das einarmige Studiendesign – das Verzerrungspotenzial des Endpunktes für nicht zutreffend, jedoch für den Vergleich als hoch eingestuft.

Endpunkte: Verträglichkeit – Verträglichkeit – angegeben als jegliches UE, UE nach Schweregraden, SUE, UE (die zum Abbruch der Behandlung führten), UE bis 30 Tage nach Behandlungsende, UE bis 100 Tage nach Behandlungsende

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-205 hat ein offenes Studiendesign (open-label).
A, B, C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da keine RCT. In der Studie CA209-205 wurden alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, behandelt

A

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan durchgeführt.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie.

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Gesamtschau wird – aufgrund des Verzerrungspotenzials durch das einarmige Studiendesign – das Verzerrungspotenzial des Endpunktes für nicht zutreffend, jedoch für den Vergleich als hoch eingestuft.

Tabelle 4-136 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-039

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Bristol-Myers Squibb. Nivolumab Interim Clinical Study Report for Study CA209039; A Phase 1 Dose Escalation Study to Investigate The Safety, Pharmacokinetics, Immunoregulatory Activity, and Preliminary Antitumor Activity of Anti-Programmed-Death 1 (PD-1) Antibody (Nivolumab, BMS-936558) and The Combinations of Nivolumab and Ipilimumab or Nivolumab and Lirilumab in Subjects with Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy; Report Date 15.01.2016. 2015.	A
clinicaltrials.gov. Safety Study of Nivolumab by Itself or in Combination With Ipilimumab or in Combination With Lirilumab in Patients With Lymphoma and Multiple Myeloma; Full Text View + Study Results. 2016. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01592370	B
Ansell, S. M., Lesokhin, A. M., Borrello, I., et al; PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma; The New England journal of medicine; 2015;372(4) (inkl. Supplementary Appendix)	C
ICTRP WHO. ICTRP WHO Registereintrag CA209-039; 2016. Available from: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01592370	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

CA209-039 ist eine nicht-randomisierte, offene, einarmige Phase-I-Studie.
A, B, C, D

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des einarmigen Designs kann keine Parallelität von Gruppen beurteilt werden.
A, B, C, D

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des einarmigen Designs kann keine Vergleichbarkeit von Gruppen beurteilt werden.
A, B, C, D

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-039 hat ein offenes Studiendesign (open-label).
A, B, C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-039 hat ein offenes Studiendesign (open-label).
A, B, C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan durchgeführt.
A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.
A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund des nicht-vergleichenden Studiendesigns ist jedoch keine Verzerrung auf Studienebene beurteilbar.
A, B, C, D

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkte: Gesamtüberleben (OS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-205 hat ein offenes Studiendesign (open-label).
A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da keine RCT. In der Studie CA209-039 wurden alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, behandelt
A

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan durchgeführt.
A, B, C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie.
A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Gesamtschau wird – aufgrund des Verzerrungspotenzials durch das einarmige Studiendesign – das Verzerrungspotenzial des Endpunktes für nicht zutreffend, jedoch für den Vergleich als hoch eingestuft.

Endpunkte: Verträglichkeit – Verträglichkeit – angegeben als jegliches UE, UE nach Schweregraden, SUE, UE (die zum Abbruch der Behandlung führten), UE bis 30 Tage nach Behandlungsende, UE bis 100 Tage nach Behandlungsende

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-039 hat ein offenes Studiendesign (open-label).
A, B, C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend, da keine RCT. In der Studie CA209-039 wurden alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, behandelt
A

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß dem a priori finalisierten statistischen Analyseplan durchgeführt.
A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie.
A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Gesamtschau wird – aufgrund des Verzerrungspotenzials durch das einarmige Studiendesign – das Verzerrungspotenzial des Endpunktes für nicht zutreffend, jedoch für den Vergleich als hoch eingestuft.

Tabelle 4-137 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Cheah et al. 2016

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Cheah, C. Y., Chihara, D., Horowitz, S., et al.; Patients with classical Hodgkin lymphoma experiencing disease progression after treatment with brentuximab vedotin have poor outcomes; Annals of Oncology; 2016;27(7).	A

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Cheah et al. 2016 ist eine retrospektive einarmige Studie.
A

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des einarmigen Designs kann keine Parallelität von Gruppen beurteilt werden.
A

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des einarmigen Designs kann keine Vergleichbarkeit von Gruppen beurteilt werden.
A

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Cheah et al. 2016 hat ein offenes Studiendesign (open-label).
A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Cheah et al. 2016 hat ein offenes Studiendesign (open-label).
A

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die in der Studie Cheah et al. 2016 berichteten Analysen wurden gemäß den a priori finalisierten Methoden durchgeführt.
A

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.
A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie. In der Studienpublikation finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Aufgrund des nicht-vergleichenden Studiendesigns ist jedoch keine Verzerrung auf Studienebene beurteilbar.
A

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkte: Gesamtüberleben (OS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Cheah et al. 2016 hat ein offenes Studiendesign (open-label).
A

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie Cheah et al. 2016 wurden alle Patienten, die die Studie bis zum Behandlungsbeginn erreicht hatten, behandelt bzw. nachverfolgt.
A

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die in der Studie Cheah et al. 2016 berichteten Analysen wurden gemäß den a priori finalisierten statistischen Methoden durchgeführt.
A

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene, einarmige Studie.

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

In der Gesamtschau wird – aufgrund des Verzerrungspotenzials durch das einarmige Studiendesign – das Verzerrungspotenzial des Endpunktes für nicht zutreffend, jedoch für den historischen Vergleich methodenbedingt als hoch eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

_____

_____

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

   _____

   _____

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: