

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

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

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Brentuximab Vedotin

Datum der Veröffentlichung: 1. Oktober 2021

Inhaltsverzeichnis

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabellenverzeichnis..... | 3 |
| Abbildungsverzeichnis..... | 5 |
| Abkürzungsverzeichnis | 6 |
| Hintergrund..... | 9 |
| 1 Fragestellung..... | 10 |
| 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien..... | 11 |
| 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung | 11 |
| 2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie | 14 |
| 2.3 Endpunkte..... | 22 |
| 2.3.1 Mortalität..... | 22 |
| 2.3.2 Morbidität..... | 23 |
| 2.3.3 Lebensqualität | 42 |
| 2.3.4 Sicherheit | 43 |
| 2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte..... | 47 |
| 2.4 Statistische Methoden | 48 |
| 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene | 51 |
| 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie..... | 54 |
| 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation | 54 |
| 3.2 Mortalität | 60 |
| 3.3 Morbidität | 62 |
| 3.4 Lebensqualität | 73 |
| 3.5 Sicherheit..... | 74 |
| 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse..... | 80 |
| 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Brentuximab Vedotin | 80 |
| 4.2 Design und Methodik der Studie ECHELON-2 | 80 |
| 4.3 Mortalität | 85 |
| 4.4 Morbidität | 85 |
| 4.5 Lebensqualität | 89 |
| 4.6 Sicherheit..... | 90 |
| 5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 92 |
| 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung | 93 |
| Referenzen | 96 |
| Anhang | 99 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1: | Übersicht über die Studienbasis | 11 |
| Tabelle 2: | Zugrunde liegende Datenschnitte der Endpunkte, die entweder im Dossier der Erstbewertung oder im vorliegenden Dossier eingereicht wurden; Studie ECHELON-2..... | 12 |
| Tabelle 3: | Charakterisierung der Studie ECHELON-2 | 14 |
| Tabelle 4: | Charakterisierung der Intervention in der Studie ECHELON-2 | 19 |
| Tabelle 5: | Protokolländerungen der Studie ECHELON-2 | 21 |
| Tabelle 6: | Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie ECHELON-2 | 22 |
| Tabelle 7: | Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ECHELON-2 | 47 |
| Tabelle 8: | Relevante Analysepopulationen | 48 |
| Tabelle 9: | Stichprobengrößen der Analysepopulationen der Studie ECHELON-2 | 49 |
| Tabelle 10: | Verzerrungspotential der Studie ECHELON-2 | 51 |
| Tabelle 11: | Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ECHELON-2 | 52 |
| Tabelle 12: | Allgemeine Angaben der Studie ECHELON-2 und der zulassungskonformen Subgruppe..... | 54 |
| Tabelle 13: | Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie ECHELON-2; zulassungskonforme Subpopulation sALCL..... | 56 |
| Tabelle 14: | Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie ECHELON-2; zulassungskonforme Sicherheitspopulation sALCL..... | 58 |
| Tabelle 15: | Folgetherapien, Studie ECHELON-2, zulassungskonforme Subpopulation sALCL; Datenschnitt 15.08.2018 | 60 |
| Tabelle 16: | Gesamtüberleben; zulassungskonforme Subpopulation der Studie ECHELON-2..... | 61 |
| Tabelle 17: | Vollständige Remission gemäß IRF; zulassungskonforme Subpopulation der Studie ECHELON-2, Datenschnitt 15.08.2018..... | 63 |
| Tabelle 18: | Rezidivfreies Überleben; Personen der zulassungskonformen Subpopulation mit CR zu Behandlungsende der Studie ECHELON-2..... | 63 |
| Tabelle 19: | Ereignisfreies Überleben; zulassungskonforme Subpopulation der Studie ECHELON-2 | 66 |
| Tabelle 20: | Rücklaufquote für die EQ-5D-VAS bezogen auf alle zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Personen; Studie ECHELON-2; Datenschnitt: 15.08.2018..... | 67 |
| Tabelle 21: | Veränderung in der EQ-5D-VAS in der Studie ECHELON-2; zulassungskonforme ITT-Subpopulation, Datenschnitt: 15.08.2018 | 68 |
| Tabelle 22: | Rücklaufquote für den EORTC QLQ-C30 bezogen auf alle zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Personen; Studie ECHELON-2; Datenschnitt: 15.08.2018 | 69 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 23: Symptom-Skalen und Symptom-Items des EORTC QLQ-C30; zulassungskonforme ITT-Subpopulation der Studie ECHELON-2; Datenschnitt: 15.08.2018 | 70 |
| Tabelle 24: Rücklaufquote für die FACT/GOG-Ntx bezogen auf alle zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Personen; Studie ECHELON-2, Datenschnitt: 15.08.2018 | 71 |
| Tabelle 25: Veränderung in der FACT/GOG-Ntx in der Studie ECHELON-2; zulassungskonforme ITT-Subpopulation, Datenschnitt: 15.08.2018 | 72 |
| Tabelle 26: Skalen der Lebensqualität (Funktionskalen) des EORTC QLQ-C30; zulassungskonforme ITT-Subpopulation der Studie ECHELON-2; Datenschnitt: 15.08.2018 | 73 |
| Tabelle 27: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in der Studie ECHELON-2; zulassungskonforme Sicherheitspopulation; Datenschnitt 15.08.2018 ... | 74 |
| Tabelle 28: UE mit Inzidenz ≥ 10 % oder bei mindestens 10 Testpersonen und 1 % nach Systemorganklassen und Preferred Terms in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie ECHELON-2; zulassungskonforme Sicherheitspopulation; Datenschnitt 15.08.2018 | 75 |
| Tabelle 29: Schwere UE \geq Grad 3 mit Inzidenz ≥ 5 % oder bei 1 % und bei mindestens 10 Testpersonen nach SOC und PT in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie ECHELON-2; zulassungskonforme Sicherheitspopulation; Datenschnitt 15.08.2018 | 77 |
| Tabelle 30: SUE mit Inzidenz ≥ 5 % oder 1 % und bei mindestens 10 Testpersonen nach SOC und PT in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie ECHELON-2; zulassungskonforme Sicherheitspopulation; Datenschnitt 15.08.2018 | 78 |
| Tabelle 31: UE von besonderem Interesse; periphere Neuropathien; zulassungskonforme Sicherheitspopulation der Studie ECHELON-2, Datenschnitt 15.08.2018 | 79 |
| Tabelle 32: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der zulassungskonformen Subpopulation sALCL der Studie ECHELON-2 | 93 |
| Tabelle 33: Revidierte Ansprechkriterien für maligne Lymphome gemäß Cheson et al. 2007 [2]..... | 99 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben, zulassungskonforme Subpopulation der Studie ECHELON-2; Datenschnitt 05.11.2020 | 62 |
| Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für Rezidivfreies Überleben, zulassungskonforme Subpopulation mit CR zu Behandlungsende der Studie ECHELON-2; Datenschnitt 05.11.2020..... | 65 |
| Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für EFS bewertet durch lokales Prüfpersonal, zulassungskonforme Subpopulation der Studie ECHELON-2; Datenschnitt 05.11.2020..... | 67 |
| Abbildung 4: Folgetherapien der vom pU eingereichten Zusatzauswertungen zu der Subpopulation sALCL. Keine Angaben zum Datenschnitt..... | 100 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| A+CHP | Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison |
| AITL | Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom |
| ALK | Anaplastische Lymphomkinase |
| ALK+ | ALK-positiv |
| ALK- | ALK-negativ |
| ASZT | Autologe Stammzelltransplantation |
| ATLL | Adulte(s) T-Zell-Leukämie/-Lymphom |
| BV | Brentuximab Vedotin |
| CD30 | Cluster of Differentiation 30 |
| CHOP | Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison |
| CHP | Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison |
| CR | Complete remission (vollständige Remission) |
| CRF | Case report form |
| CSR | Clinical study report (klinischer Studienbericht) |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| DOR | Dauer des Ansprechens |
| EATL | Enteropathieassoziiertes T-Zell-Lymphom |
| ECOG-PS | Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status |
| EFS | Event-free survival (ereignisfreies Überleben) |
| EMA | European Medicines Agency |
| EORTC QLQ-C30 | European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 |
| EoT | End of treatment (Behandlungsende) |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| EQ-5D-VAS | Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens |
| FACIT | Functional Assessment of Chronic Illness Therapy |
| FACT/GOG-Ntx | Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity |
| G-CSF | Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HSTL | Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom |

| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| HTLV-1 | Humanes T-lymphotropes Virus 1 |
| IDMC | Independent Data Monitoring Committee |
| IRF | Independent Review Facility (Unabhängiges Prüfkomitee) |
| IPI | International Prognostic Index (Internationaler prognostischer Index) |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ITT | Intention-to-treat |
| i.v. | Intravenös |
| KI | Konfidenzintervall |
| LOCF | Last observation carried forward |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| MID | Minimal Important Difference |
| MMRM | Mixed model repeated measures (gemischtes Modell mit wiederholten Messungen) |
| MW | Mittelwert |
| N | Anzahl |
| NCI | National Cancer Institute |
| NOS | Not other specified (nicht weiter spezifiziert) |
| ORR | Objektive Ansprechrate |
| OS | Overall survival (Gesamtüberleben) |
| PET | Positronen-Emissions-Tomographie |
| PFS | Progression-free survival (progressionsfreies Überleben) |
| PR | Partielle Remission |
| PRO | Patient Reported Outcomes (patientenberichtete Endpunkte) |
| PT | Preferred Term/s |
| PTCL | Peripheres T-Zell-Lymphom |
| pU | Pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | Randomized controlled trial/s (randomisierte kontrollierte Studie/n) |
| RR | Relatives Risiko |
| sALCL | Systemic anaplastic large-cell lymphoma (systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom) |
| SAP | Statistischer Analyseplan |
| SD | Standardabweichung |
| SGB | Sozialgesetzbuch |

| | |
|-------|---------------------------------------------|
| SMQ | Standardized MedDRA Queries |
| SOC | Systemorganklasse/n |
| SPD | Summe der Produktdiameter |
| SUE | Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se |
| SZT | Stammzelltransplantation |
| TEAE | Treatment-Emergent Adverse Events |
| TNSn | Total Neuropathy Score-nurse |
| UE | Unerwünschte/s Ereignis/se |
| ULN | Upper Limit of Normal |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| WHO | World Health Organization |

Hintergrund

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

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

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

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin in seiner Sitzung am 27. September 2021 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 1. Juli 2021 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 1. Oktober 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Brentuximab Vedotin (Adcetris®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

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

Dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren liegt eine Neubewertung nach Beschlussfassung vom 03.12.2020 im Erstverfahren zugrunde [7]. Rechtfertigender Sachgrund für die Befristung war, dass weitere klinische Daten zum Gesamtüberleben aus der pivotalen Studie ECHELON-2 mit dem finalen Datenschnitt erwartet wurden. Die Befristung sollte dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) ermöglichen, die erforderlichen Daten nach Abschluss der Studie ECHELON-2 für eine Bewertung des Arzneimittels Brentuximab Vedotin in einem neuen Dossier adäquat aufzubereiten und erneut einzureichen.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

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

¹⁾ Zulassungsrelevante pivotale Studie gemäß EPAR

²⁾ Supportive zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR

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

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

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

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

- Herstellerdossier zu Brentuximab Vedotin [20]
- Studienbericht [15,16] inkl. Studienprotokoll [17], statistischem Analyseplan (SAP) [18] und Addendum [14] der Studie ECHELON-2 einschließlich Zusatzanalysen für die bewertungsrelevante Subgruppe [21,22]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [4]
- Beschlussunterlagen zum Erstverfahren für die vorliegende Indikation [6,7,8,9,10]
- Publikation zur Studie ECHELON-2: Horwitz et al., 2019 [11]

Hinweise zu den Änderungen der Nutzenbewertung im Vergleich zum Erstverfahren

Im Erstverfahren wurden vom pU die Ergebnisse der Studie ECHELON-2 für den Datenschnitt der primären Analyse vom 15.08.2018 sowie einen weiteren ungeplanten Datenschnitt vom 25.09.2019 (von der EMA gefordert) eingereicht und bewertet. Der finale Datenschnitt der Studie ECHELON-2 erfolgte am 05.11.2020 und das Addendum des Studienberichts wurde am 11.02.2021 fertiggestellt und mit dem aktuellen Dossier vom 21.06.2021 eingereicht.

Mit dem vorliegenden Dossier wurden nicht zu allen Endpunkten aus dem Erstverfahren aktualisierte Daten eingereicht. Bei einigen Endpunkten war die Datenerhebung bereits zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts abgeschlossen. Die beiden Endpunkte autologe Stammzelltransplantation und Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik wurden im vorliegenden Dossier vom pU nicht erneut dargestellt, da sie in der Erstbewertung nicht berücksichtigt wurden. Da zu den beiden Endpunkten keine weiteren Daten im Vergleich zum Erstverfahren [9] vorliegen, wurden diese Endpunkte in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht erneut dargestellt. In Tabelle 2 werden die Endpunkte, die entweder im Dossier der Erstbewertung oder im vorliegenden Dossier eingereicht wurden, mit ihren entsprechenden Datenschnitten dargestellt.

Tabelle 2: Zugrunde liegende Datenschnitte der Endpunkte, die entweder im Dossier der Erstbewertung oder im vorliegenden Dossier eingereicht wurden; Studie ECHELON-2

| Endpunkt | Primärer Datenschnitt 15.08.2018 | Von EMA geforderter Datenschnitt 25.09.2019 | Finaler Datenschnitt 05.11.2020 (neue Daten) |
|----------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Gesamtüberleben | x | x | x |
| Progressionsfreies Überleben ¹⁾²⁾ | x | x | x |
| Vollständige Remission ³⁾ | | | |
| • ITT-Population | x | - | - |
| • Personen mit B-Symptomatik bei Behandlungsbeginn | x | - | - |
| Objektive Ansprechrates ³⁾ | x | - | - |
| Dauer des Ansprechens ⁴⁾ | x | - | x |
| Rezidivfreies Überleben ²⁾ | x | x | x |
| Zeit bis zum Rezidiv ²⁾ | x | x | x |
| Ereignisfreies Überleben ²⁾ | x | x | x |

| Endpunkt | Primärer Datenschnitt 15.08.2018 | Von EMA geforderter Datenschnitt 25.09.2019 | Finaler Datenschnitt 05.11.2020 (neue Daten) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Nachhaltige CR ²⁾ | x | x | x |
| Autologe Stammzelltransplantation ⁵⁾ | x | - | - |
| Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik ⁵⁾ | x | - | - |
| EORTC-QLQ-C30-Symptomskalen ⁶⁾ | x | - | - |
| Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) | x | - | - |
| FACT/GOG-Ntx | x | - | - |
| EORTC-QLQ-C30-Funktionsskalen u. Skala für allgemeinen Gesundheitsstatus / Lebensqualität | x | - | - |
| Unerwünschte Ereignisse ⁷⁾ | x | - | - |

¹⁾ Primärer Endpunkt der Studie ECHELON-2

²⁾ Der Endpunkt basiert auf einer Tumor-Bewertung. Bei primärer Analyse erfolgte die Bewertung durch das IRF und das lokale Prüfpersonal. Da das IRF nur bis zur primären Analyse die Tumor-Bewertung durchführte, erfolgte die Bewertung bei den späteren Datenschnitten ausschließlich durch das lokale Prüfpersonal.

³⁾ Der Beobachtungszeitraum des Endpunkts bezieht sich auf das Behandlungsende. Mit der primären Analyse war der Beobachtungszeitraum bei allen Studienteilnehmenden abgeschlossen. Die Tumorbewertung bezieht sich auf die Bewertung durch das IRF.

⁴⁾ Die Tumor-Bewertung des Endpunkts bezieht sich bei der primären Analyse nur auf die Bewertung durch das IRF. Beim finalen Datenschnitt erfolgte die Tumor-Bewertung durch das lokale Prüfpersonal.

⁵⁾ Die beiden Endpunkte autologe Stammzelltransplantation und Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik wurden im vorliegenden Dossier vom pU nicht erneut dargestellt, sondern nur im Erstverfahren dargestellt.

⁶⁾ Die Rücklaufquoten nach der primären Analyse waren laut Angaben des pU < 70 %. Die Daten wurden daher für die späteren Datenschnitte vom pU nicht mehr dargestellt.

⁷⁾ Unerwünschte Ereignisse wurden bis zum Behandlungsende erhoben (30–37 Tage nach letzter Dosis) oder 30 Tage nach letzter Dosis, falls die EoT-Visite früher erfolgte. Mit dem Datenschnitt der primären Analyse war die Datenerhebung abgeschlossen, mit Ausnahme der Rückbildung bzw. Verbesserung von peripheren Neuropathien; dazu wurden Daten auch noch im Studienverlauf erhoben und zum Datenschnitt der finalen Analyse vom pU dargestellt.

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

Wesentliche Änderungen im Vergleich zur Erstbewertung ergeben sich vor allem für die Endpunkte, für die Daten aus dem finalen Datenschnitt vom 05.11.2020 vorliegen. Die Darstellung der übrigen Endpunkte und deren Bewertung sind weitgehend identisch mit der Erstbewertung.

Eine weitere Änderung betrifft die Bewertung der Patientenrelevanz des Endpunktes Ereignisfreies Überleben. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Endpunkt als patientenrelevant bewertet und berücksichtigt. Der Endpunkt Nachhaltige CR wird hingegen nicht mehr berücksichtigt, da die Daten bereits ausreichend im Endpunkt Ereignisfreies Überleben abgebildet sind.

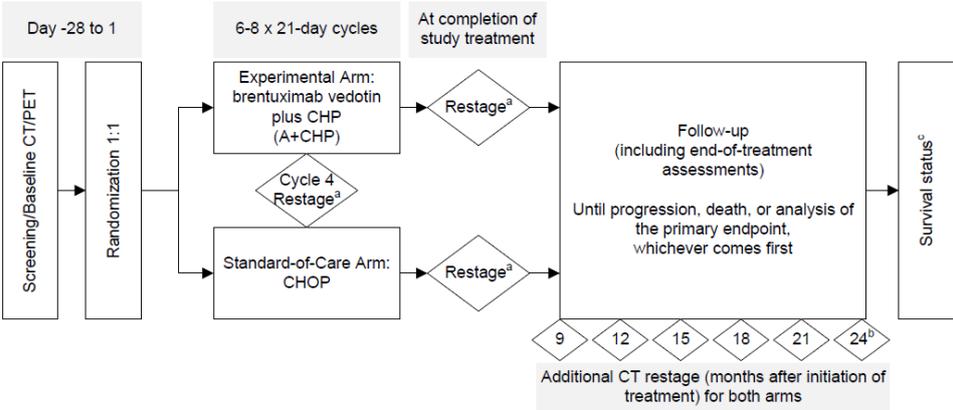
Bezüglich der patientenberichteten Endpunkte EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Funktionsskalen) und EQ-5D-VAS hat der pU im Erstverfahren Responderanalysen eingereicht, die in der Nutzenbewertung des Erstverfahrens bewertet wurden und schließlich nicht berücksichtigt wurden. Der pU hat im vorliegenden Dossier darauf verzichtet, die Responderanalysen noch einmal einzureichen. Daher werden die Responderanalysen in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht erneut bewertet. Weitere Anpassungen ergeben sich durch Klarstellungen durch das Stellungnahmeverfahren bzw. die mündliche Anhörung aus dem Erstverfahren.

2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Brentuximab Vedotin basieren auf der pivotalen Zulassungsstudie ECHELON-2 (SGN35-014). Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 3 und Tabelle 4 charakterisiert. Aufgrund des Zulassungsstatus ist für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die zulassungskonforme Subpopulation von Personen mit diagnostiziertem sALCL relevant.

Tabelle 3: Charakterisierung der Studie ECHELON-2

| Charakteristikum | Beschreibung |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Design | <p>Die Studie ECHELON-2 ist eine multizentrische, doppelt-blinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign (1:1) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (A+CHP) im Vergleich zu Polychemotherapie CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) in der Behandlung von unbehandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit verschiedenen CD30-positiven peripheren T-Zell-Lymphomen (PTCL). Dazu zählen folgende Subtypen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sALCL (ALK-negatives sALCL, ALK-positives sALCL mit einem IPI-Score ≥ 2) • PTCL ohne weitere Spezifizierung (PTCL-NOS) • Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom (AITL) • Adulte(s) T-Zell-Leukämie-/Lymphom (ATLL; nur HTLV-1-positiver akuter Typ und HTLV-1-positiver Lymphom-Typ) • Enteropathieassoziiertes T-Zell-Lymphom (EATL) • Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom (HSTL) <p>Brentuximab Vedotin sowie Vincristin wurden in einem Doppel-Dummy-Design verabreicht. Das primäre Studienziel war der Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) zwischen den beiden Behandlungsgruppen entsprechend der Beurteilung durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRF).</p> <p>Die Randomisierung der Patientinnen und Patienten auf die Behandlungsarme (1:1) erfolgte stratifiziert nach folgenden Faktoren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anaplastische Lymphomkinase (ALK) positives sALCL (lokal erfolgte pathologische Bestimmung): ja vs. nein (alle anderen Subtypen) • Internationaler prognostischer Index (IPI) Score: 0–1 vs. 2–3 vs. 4–5 <p>Die Studie gliederte sich in folgende Studienperioden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening (Tag -28 bis Tag 1): Ein- und Ausschlusskriterien werden überprüft. Es wurden nur Personen eingeschlossen, bei denen durch das lokale Studienzentrum die Diagnose histologisch abgesichert wurde (inklusive CD30-positiv-Status und ALK-Status bei Personen mit sALCL). Neben der Einverständniserklärung werden u. a. IPI-Score, HTLV-1-Status, Anamnese erfasst sowie ein CT (Brust, Hals, Abdomen und Becken) und PET erhoben. • Baseline-Erhebung (Tag -7 bis Tag 1): Erhebung von Größe und Gewicht, Elektrokardiogramm, Schwangerschaftstest, ECOG-PS-Status, klinische Laborparameter (u. a. Blutwerte wie Leukozytenanzahl, Trombozytenanzahl) und Randomisierung (nach Studieneinschluss und innerhalb eines Werktages, bevor die erste Studienmedikation verabreicht werden soll) • Behandlungsperiode bestehend aus 6 oder 8 21-tägigen Therapiezyklen mit einer Krankheitsbewertung (CT und PET) nach vier Zyklen <ul style="list-style-type: none"> ○ 6 oder 8 Zyklen (Entscheidung durch Studienarzt/Studienärztin) |

| Charakteristikum | Beschreibung |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ Tag 1 jedes Zyklus: u. a. klinische Lymphom-Untersuchung (innerhalb von 48 Stunden vor Beginn des Zyklus: umfasst klinische Untersuchung und Untersuchung von Lymphom-Anzeichen und -Symptomen; inkl. B-Symptomatik); ECOG-PS, klinische Laborparameter, PRO-Fragebögen; anschließend Verabreichung der ersten Studienmedikation ○ Zyklus 4, Tag 15–21: Restaging durch CT und PET-Scan, ggf. Knochenmarkspunktion ○ Letzter geplanter Zyklus, Tag 15–21: Restaging durch CT und PET-Scan und Lymphom-Erfassung ○ Erhebung zum Behandlungsende (EoT), 30–37 Tage nach der letzten Studienmedikation: u. a. ECOG-PS, klinische Laborparameter, PRO-Fragebögen sowie Restaging durch CT und PET-Scan und Lymphom-Erfassung (falls nicht schon nach letztem geplanten Zyklus erfolgt) ○ Personen, die die Therapie abbrechen, gehen in das Follow-up über bis zur Progression, Tod oder Studienende • Nachbeobachtung (Follow-up): Studienteilnehmende ohne Krankheitsprogression (durch Prüfpersonal diagnostiziert) gemäß der revidierten Ansprechkriterien für maligne Lymphome der „International Working Group“ nach Cheson et al. 2007 [2] (siehe Anhang) nahmen an der Nachbeobachtung teil. Zu den Zeitpunkten 9, 12, 15, 18, 21 und 24 Monate (± 1 Woche) nach Verabreichung der ersten Studienmedikation wurde ein Restaging (mit CT und Lymphom-Erfassung) durchgeführt sowie anschließend alle 6 Monate (± 1 Woche), sofern nicht vorher ein Progress (durch Prüfpersonal diagnostiziert), Tod oder die Analyse des primären Endpunktes durchgeführt wurde¹⁾. • Überlebens-Nachbeobachtung: Sobald eine Person eine Krankheitsprogression erleidet (gemäß der o. g. Cheson-Kriterien durch das Studienpersonal), wird sie der Überlebens-Nachbeobachtung zugewiesen. Dabei werden alle 6 Monate (± 1 Woche) u. a. der Überlebensstatus und weitere antineoplastische Folgetherapien erfasst (Mindeststandard Telefonanruf) bis zum Tod oder dem Studienende. • Studienende / Ende der Nachbeobachtung: Das Datum und der Grund des Studienabbruchs wird dokumentiert (Abbruchgründe: Zurückziehen der Einverständniserklärung, Studienabbruch durch pU, Lost to Follow-up, Tod, andere Gründe) <div style="text-align: center; margin-top: 20px;">  <p style="text-align: center; margin-top: 10px;">Additional CT restage (months after initiation of treatment) for both arms</p> </div> <p style="margin-top: 20px;">a CT and PET scans required b Additional CT scans every 6 months thereafter until progression per investigator, death, or analysis of the primary endpoint, whichever comes first c For patients with documented progression, continued follow-up for survival every 6 months until death or study closure, whichever comes first</p> |

| Charakteristikum | Beschreibung |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Population | <p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neu diagnostiziertes CD30-positives (immunohistochemisch bestätigt) reifes T-Zell-Lymphom nach der revidierten europäisch-amerikanischen WHO-Lymphom-Klassifikation aus dem Jahr 2008 (durch lokales Studienzentrum diagnostiziert). Berücksichtigte Subtypen: sALCL (ALK-negatives sALCL, ALK-positives sALCL mit einem IPI-Score ≥ 2), PTCL-NOS, AITL, ATLL (nur HTLV-1-positiver akuter Typ und HTLV-1-positiver Lymphom-Typ), EATL und HSTL • Radiologische Messung: Fluordesoxyglucose (FDG)-avide Erkrankung (mit FDG-PET messbar) und messbar im CT (min. 1,5 cm messbare Erkrankung) durch die/den jeweilige/n lokale/n Radiologin/Radiologen • Alter ≥ 18 Jahre • ECOG-PS ≤ 2 • Erfüllung folgender Baseline-Laborparameter: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bilirubin $\leq 1,5$-facher ULN („upper limit of normal“, oberer Normwert) oder ≤ 3-facher ULN für Studienteilnehmende mit Morbus Meulengracht (Gilbert-Syndrom) oder dokumentierter hepatischer Lymphombeteiligung ○ Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) ≤ 3-facher ULN oder ≤ 5-facher ULN für Studienteilnehmer mit dokumentierte hepatischer Lymphom-Beteiligung ○ Serum-Kreatinin ≤ 2-facher ULN ○ Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1000/\mu\text{L}$ (sofern keine dokumentierte Lymphombeteiligung des Knochenmarks vorliegt) ○ Thrombozytenzahl $\geq 50.000/\mu\text{L}$ (sofern keine dokumentierte Lymphombeteiligung des Knochenmarks vorliegt) <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese eines anderen invasiven Karzinoms, eines hämatologischen Malignoms oder eines myelodysplastischen Syndroms, das nicht seit mindestens 3 Jahren in Remission ist • Aktuelle Diagnose einer der folgenden Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Primär kutane CD30-positive T-Zell lymphoproliferative Erkrankung oder Lymphom. Kutane ALCL mit extrakutaner Tumorausbreitung jenseits der lokoregionären Lymphknoten können eingeschlossen werden (eine vorausgegangene Monotherapie der kutanen oder lokoregionären Erkrankung ist zulässig) ○ Mycosis fungoides (MF) einschließlich transformierter MF • Anamnese einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) • Zerebrale und meningeale Erkrankung in Zusammenhang mit dem zugrunde liegenden Lymphom • Vorherige Behandlung mit Brentuximab Vedotin • Periphere Neuropathie \geq Grad 2 (gemäß NCI CTCAE, Version 4.03) zu Baseline oder Personen mit Morbus Charcot-Marie-Tooth (demyelinisierender Typ) • Linksventrikuläre Ejektionsfraktion kleiner als 45 % oder symptomatische kardiale Erkrankung (einschließlich symptomatischer ventrikulärer Dysfunktion, symptomatischer koronarer arterieller Erkrankung und symptomatischer Arrhythmien) oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate oder vorausgegangene Therapie mit der kompletten kumulativen Dosis von Doxorubicin oder anderer Anthrazykline • Jede aktive virale, bakterielle oder Pilz-Infektion (\geq Grad 3 nach CTCAE, Version 4.03) innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung; jede bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV), positiver |

| Charakteristikum | Beschreibung |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>Hepatitis-B-Oberflächenantigen-Status (HBsAg) oder bekannte oder vermutete Hepatitis-C-Infektion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktuelle Therapie mit anderen systemischen antineoplastischen Substanzen oder mit anderen Prüfpräparaten • Diagnostizierte Behinderung des Harnabflusses |
| Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten | <p>Interventionsgruppe: A+CHP Randomisierte Patientinnen und Patienten: N = 226</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subgruppe sALCL: N = 162 <p>Kontrollgruppe: CHOP Randomisierte Patientinnen und Patienten: N = 226</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subgruppe sALCL: N = 154 |
| Ort und Zeitraum der Durchführung | <p>Ort 132 Zentren in den Regionen Asien/Pazifik (Australien, Japan, Südkorea, Taiwan), Europa (Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Polen, Rumänien, Spanien, Tschechien, Ungarn, Vereinigtes Königreich), dem Nahen Osten (Israel) und Nordamerika (Kanada, USA)</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss erste Testperson: 24.01.2013 • Einschluss letzte Testperson: keine Angabe²⁾ • Letzte Visite letzte Testperson (für primäre Analyse): 15.08.2018 • Letzte Visite letzte Testperson (für finale Analyse): 02.10.2020 • Studienzeitraum: 7 Jahre, 10 Monate • Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Interim-Analyse: Futility-Analyse bewertet durch ein unabhängiges Daten Monitoring Komitee (IDMC), wenn 50 % der geplanten Studienpopulation das Behandlungsende erreicht haben: 31.05.2015 ○ Primäre Analyse: 15.08.20183) ○ Weiterer ungeplanter Datenschnitt (von der EMA gefordert): 25.09.2019 ○ Finaler Datenschnitt: 05.11.2020 <p>Die Studie wurde abgeschlossen.</p> |
| Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll | <p>Primärer Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS), bewertet durch unabhängiges Prüfkomitee (IRF)</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS (beurteilt durch IRF) für Patientinnen und Patienten mit sALCL • Anteil der Patientinnen und Patienten mit Vollständiger Remission (CR) gemäß IRF-Beurteilung am Ende der randomisierten Behandlung (A+CHP bzw. CHOP) • Gesamtüberleben • Objektive Ansprechrage (ORR) gemäß IRF-Beurteilung am Ende der randomisierten Behandlung (A+CHP bzw. CHOP) • Typ, Inzidenz, Grad, Schwere und Bezug von unerwünschten Ereignissen • Anomalitäten in Laborparametern <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von antitherapeutischen Antikörpern gegenüber Brentuximab Vedotin • Inanspruchnahme medizinischer Leistungen anhand der Anzahl an Kontakten zu medizinischen Einrichtungen |

| Charakteristikum | Beschreibung |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <ul style="list-style-type: none"> Lebensqualität, erfasst mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30 (EORTC QLQ-C30) und dem EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D) |
| Subgruppenanalysen | <p>Im statistischen Analyseplan wurden die folgenden Subgruppenanalysen für ausgewählte Wirksamkeitsendpunkte definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> Alter (18–64 Jahre, ≥ 65 Jahre) Alter (< 60 Jahre, ≥ 60 Jahre) Geschlecht (männlich, weiblich) Ethnie (kaukasisch, asiatisch oder andere) Geographische Region (Nordamerika, Europa oder andere) Gewicht zu Baseline (< 70, ≥ 70 bis < 100 oder ≥ 100 kg) Vorausgegangenes kutanes ALCL (ja oder nein) Baseline-ECOG-PS (0, 1, oder 2) Indikation (histologischer Subtyp: ALK-positives sALCL oder alle anderen Typen) ALK-Status (positiv oder negativ) bei sALCL-Patientinnen und -Patienten Krankheitsstadium (Stadium I, Stadium II, Stadium III oder Stadium IV) IPI-Score (0, 1, 2, 3, 4, 5): <ul style="list-style-type: none"> für alle Patientinnen und Patienten für ALK+ sALCL-Patientinnen und -Patienten für ALK- sALCL-Patientinnen und -Patienten Randomisierungsstrata: <ul style="list-style-type: none"> IPI-Score 0–1 und histologische Typen außer ALK-positives sALCL IPI-Score 2–3 und histologische Typen außer ALK-positives sALCL IPI-Score 2–3 und ALK-positives sALCL IPI-Score 4–5 und histologische Typen außer ALK-positives sALCL IPI-Score 4–5 und ALK-positives sALCL Maligne kutane Läsionen zu Baseline (ja oder nein) Knochenmarkbeteiligung zu Baseline (ja oder nein) Patientinnen und Patienten mit durch zentrale Pathologie bestätigtem histologischen Subtyp Patientinnen und Patienten mit durch zentrale Pathologie bestätigter CD30-Expression (Mediansplit) Patientinnen und Patienten mit und ohne konsolidierende autologe oder allogene Stammzelltransplantation Anzahl der erhaltenen Zyklen der Studienbehandlung (≤ 6 Zyklen oder > 6 Zyklen) |

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

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

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

Abkürzungen: ALK: Anaplastische Lymphomkinase; A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; CR: Vollständige Remission; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HTLV-1: Humanes T-lymphotropes Virus 1; IPI: Internationaler prognostischer Index; IRF: unabhängiges Prüfkomitee; PFS: Progressionsfreies Überleben; PRO: Patient Reported Outcome; pU: pharmazeutischer Unternehmer; sALCL: systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; ULN: upper limit of normal.

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie ECHOLON-2

| Intervention: A+CHP | Kontrolle: CHOP |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Brentuximab Vedotin 1,8 mg/kg i.v. an Tag 1 • Cyclophosphamid 750 mg/m² i.v. an Tag 1 • Doxorubicin 50 mg/m² i.v. an Tag 1 • Prednison 100 mg oral an den Tagen 1–5 (± 1 Tag) • Placebo Kochsalzlösung i.v. an Tag 1 (vorbereitet durch das lokale Studienzentrum) <p>Anwendung Brentuximab Vedotin an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus über einen Zeitraum von ca. 30 Minuten und innerhalb einer Stunde mit den anderen Arzneimitteln, die i.v. verabreicht werden. Eine routinemäßige Prämedikation war nicht vorgesehen, um infusionsbezogenen Reaktionen vor der ersten Dosis Studienmedikation vorzubeugen. Es sollte individuell geprüft werden, ob eine Tumorlyse-Prophylaxe notwendig ist.</p> <p>Dosisanpassung Anzahl der Zyklen (6 vs. 8): Basierend auf spezifischen individuellen Patientencharakteristika (inklusive Krankheitsstadium und IPI-Score) entscheidet das ärztliche Studienpersonal, ob eine Behandlung mit acht Zyklen durchgeführt wird. Die Dosis von Brentuximab Vedotin ist an das Körpergewicht angepasst und kann adjustiert werden für Personen, die das Gewicht > 10 % gegenüber der Baseline-Messung verändern. Für Personen > 100 kg wird eine Dosis auf Basis des Gewichts 100 kg verwendet. Doxorubicin konnte entsprechend der lokalen Standards auch über 48 Stunden verabreicht werden. Bei einer Therapie-assoziierten Neuropathie soll die Dosis angepasst werden.¹⁾ Dosisanpassungen der Studienmedikation aufgrund von hämatologischer oder non-hämatologischer Toxizität sind entsprechend der lokalen Standards erlaubt. Bei einer Anaphylaxie oder einer diagnostizierten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie sollte die Studienmedikation sofort und dauerhaft unterbrochen werden.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Placebo Dosis-Lösung i.v. an Tag 1 (vorbereitet durch das lokale Studienzentrum) • Cyclophosphamid 750 mg/m² i.v. an Tag 1 • Doxorubicin 50 mg/m² i.v. an Tag 1 • Prednison 100 mg oral an den Tagen 1–5 (± 1 Tag) • Vincristin 1,4 mg/m² (die Dosis wurde bei 2 mg gekappt) i.v. an Tag 1 <p>Anwendung Eine routinemäßige Prämedikation ist nicht vorgesehen.</p> <p>Dosisanpassung Anzahl der Zyklen (6 vs. 8): Basierend auf spezifischen individuellen Patientencharakteristika (inklusive Krankheitsstadium und IPI-Score) entscheidet das ärztliche Studienpersonal, ob eine Behandlung mit acht Zyklen durchgeführt wird. Doxorubicin konnte entsprechend der lokalen Standards auch über 48 Stunden verabreicht werden. Bei einer Therapie-assoziierten Neuropathie soll die Dosis angepasst werden.¹⁾ Dosisanpassungen der Studienmedikation aufgrund von hämatologischer oder non-hämatologischer Toxizität sind entsprechend der lokalen Standards erlaubt.</p> |
| <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ab dem ersten Tag der Studienmedikation bis zum Behandlungsende sind keine anderen Studienmedikamente, andere Immunsuppressiva, Strahlentherapie oder andere systemische anti-neoplastische Behandlungen erlaubt. • Hinsichtlich nicht erlaubter Begleitmedikation sind die Hinweise der Fachinformation der Studienmedikamente zu beachten | |

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

¹⁾ Dosisanpassungen bei sensorischer Neuropathie:

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

Dosisanpassungen bei motorischer Neuropathie:

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

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

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

Protokolländerungen

Im Studienprotokoll der Studie ECHELON-2 werden insgesamt 5 Amendments beschrieben. Die letzten 4 Amendments traten nach Einschluss der ersten Person in die Studie (24. Januar 2013) in Kraft. Wie viele Patientinnen und Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits in die Studie eingeschlossen waren, ist nicht bekannt. Die relevanten Änderungen finden sich nachfolgend in Tabelle 5.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens der Erstbewertung konkretisierte der pU, dass nach der primären Analyse (15.08.2018) nur der Sponsor entblindet wurde, Patientinnen und Patienten sowie behandelnde Ärztinnen und Ärzte wurden nicht entblindet. Eine vollständige Entblindung sei

erst nach Studienende vorgesehen. Ausnahmen waren gemäß Studienprotokoll auf Anfrage bei Krankheitsprogression und in Notfallsituationen möglich, bei denen die Kenntnis der Behandlungszuordnung die weitere Behandlung beeinflussen könnte. Angaben zur Häufigkeit der Ausnahmen und damit der Anzahl der vorgenommenen Entblindungen konnten den Unterlagen des pU nicht entnommen werden.

Tabelle 5: Protokolländerungen der Studie ECHELON-2

| Protokollversion | Wesentliche Änderungen |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Version 3 Amendment 2 31.01.2013 | <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung der ORR, bewertet durch das IRF, als weiteren sekundären Endpunkt • Aufnahme zusätzlicher labordiagnostischer Einschlusskriterien, um eine Kontraindikation von Doxorubicin zu berücksichtigen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1000/\mu\text{L}$ (sofern keine dokumentierte Lymphombeteiligung des Knochenmarks vorliegt) ○ Thrombozytenzahl $\geq 50.000/\mu\text{L}$ (sofern keine dokumentierte Lymphombeteiligung des Knochenmarks vorliegt) • Ausschluss von Personen mit Morbus Charcot-Marie-Tooth (demyelinisierender Typ) • Ausschluss von Personen, die im Vorfeld eine Behandlung mit Doxorubicin oder anderen Anthracyklinen abgeschlossen haben • Ausschluss von Personen mit Obstruktion des Harnabflusses • Ergänzung zusätzlicher Anforderungen an die Feststellung der CD30-Expression und des histologischen Subtyps, z. B. dass die Probe von einem befallenen Lymphknoten sein musste • Ergänzung einer Definition für den neuen sekundären Endpunkt ORR durch das IRF |
| Version 4 Amendment 3 05.03.2015 | <ul style="list-style-type: none"> • Festlegung, dass Daten zur Inanspruchnahme medizinischer Leistungen bis zu 30 Monate nach Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation gesammelt werden sollen • Erhöhung der geplanten Fallzahl von 300 auf 450 Personen (225 je Behandlungsarm), um die Rekrutierung einer ausreichenden Zahl von Nicht-sALCL-Patientinnen und -Patienten zu erreichen, um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, die geschätzte Anzahl von PFS-Ereignissen für die abschließende Analyse des primären Studienendpunkts zu erreichen. • Verlängerung der Rekrutierungsperiode von 24 auf 42 Monate mit einer Verkürzung der Follow-Up-Periode nach Aufnahme der letzten Person von 36 auf 18-Monate • Klarstellung, dass zur Feststellung der CD30-Expression und des histologischen Subtyps malignes Lymphknoten- oder extranodales Gewebe notwendig ist, das durch Kern- oder Exzisions-/Schnittbiopsie gewonnen wurde. Hautproben allein bzw. Feinnadel-Aspiration oder Zytologie-Proben allein reichen nicht aus. • Streichen einer Fußnote, die eine Erhebung des EORTC QLQ-C30 zu EoT vorsah, falls die Testperson bis zu diesem Zeitpunkt keine Progression erlitten hat. |
| Version 5 Amendment 4 15.05.2018 | <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung, dass die primäre Analyse des PFS entweder nach Erreichen von 238 Ereignissen in der ITT-Population oder im August 2018 erfolgt, falls bis dahin keine 238 PFS-Ereignisse aufgetreten sind. |
| Amendment 5 12.12.2018 | <ul style="list-style-type: none"> • Nach dem Zeitpunkt der primären Analyse sollten Studienteilnehmende, die bisher keine Progression erlitten haben, weiterhin nach den Maßgaben der lokalen Studienzentren mit bildgebenden Methoden untersucht werden. Im Falle eines Progresses sollte das protokolliert werden. |

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

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht (inklusive Addendum zum finalen Datenschnitt), das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Tabelle 6 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie ECHELON-2

| Endpunkt | Kategorie | Berücksichtigung im Dossier des pU | Berücksichtigung in der Nutzenbewertung | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------|-----------------------------------------|----|
| Gesamtüberleben | Mortalität | Ja | Ja | |
| Progressionsfreies Überleben ¹⁾ | Morbidität | Ja | Nein | |
| Vollständige Remission ITT-Population Personen mit B-Symptomatik bei Behandlungsbeginn | | Ja Ja | Ergänzend Ja | |
| Objektive Ansprechrate | | Ja | Nein | |
| Dauer des Ansprechens | | Ja | Nein | |
| Rezidivfreies Überleben | | Ja | Ja | |
| Zeit bis zum Rezidiv | | Ja | Nein | |
| Ereignisfreies Überleben | | Ja | Ja | |
| Nachhaltige CR | | Ja | Nein | |
| EORTC-QLQ-C30-Symptomskalen | | Ja | Ja | |
| Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) | | Ja | Ja | |
| FACT/GOG-Ntx | | Ja | Ja | |
| EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen u. Skala für allgemeinen Gesundheitsstatus / Lebensqualität | | Lebensqualität | Ja | Ja |
| Unerwünschte Ereignisse | | Sicherheit | Ja | Ja |

¹⁾ Primärer Endpunkt der Studie ECHELON-2

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

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

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

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

- Erhebungszeitpunkte:
Der Endpunkt wurde zu allen Visiten erhoben. Ab Krankheitsprogression erfolgt die Erhebung alle 6 Monate bis zum Tod oder Studienende.
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der zulassungskonformen ITT-Population (alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit lokaler sALCL-Diagnose) für die Datenschnitte vom 15. August 2018, 25. September 2019 und vom 5. November 2020.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Die Auswertung erfolgt zu drei Zeitpunkten: Dem Datenschnitt der primären Analyse vom 15. August 2018 (präspezifiziert), dem von der EMA geforderten Datenschnitt vom 25. September 2019 und dem finalen Datenschnitt vom 5. November 2020 (präspezifiziert). Der finale Datenschnitt wird als relevant für die Nutzenbewertung erachtet, wobei bei der Prüfung auf Signifikanz der präspezifizierte stratifizierte Log-Rank-Test dargestellt wird (siehe auch Abschnitt 2.4 Statistische Methoden).

Patientenrelevanz:

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

Validität:

Die Erhebung des Endpunktes wird als valide erachtet.

2.3.2 Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

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

Operationalisierung:

Beschreibung

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

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

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

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

Zensierungen

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

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

- Erhebungszeitpunkte:
Eine radiographische Untersuchung erfolgt zu den im Folgenden dargestellten, präspezifizierten Zeitpunkten und im Fall einer vermuteten Krankheitsprogression.
 - Screening: CT, PET, Knochenmarkbiopsie¹ (innerhalb von 60 Tagen nach erster Dosis Studienmedikation)

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

- Tag 15–21 des 4. Zyklus: CT, PET, Knochenmarkbiopsie (innerhalb von 4 Wochen nach einem über radiologische Untersuchungen bestätigten Ansprechen)
- Tag 15–21 des letzten geplanten Behandlungszyklus oder EoT-Visite (30–37 Tage nach letzter Dosis Studienmedikation, falls im letzten Behandlungszyklus nicht erfolgt): CT, PET, Lymphom-Bewertung (klinische Untersuchung und Krankheitsgeschichte inklusive einer Bewertung der Anzeichen und Symptome mit B-Symptomen (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust)), Knochenmarkbiopsie (innerhalb von 4 Wochen nach einem über radiologische Untersuchungen bestätigten Ansprechen)
- Follow-up-Visiten ab Monat 9 nach Behandlungsbeginn alle 3 Monate bis Monat 24; ab Monat 24 alle 6 Monate bis zum Progress, Tod oder Analyse des primären Endpunktes: Lymphom-Bewertung (siehe oben), CT. Bei Progress festgestellt durch das Prüfpersonal: Erhebung des Vitalstatus alle 6 Monate bis zum Tod oder Studienende. Mit dem Amendment 5 des Studienprotokolls wurde festgelegt, dass die Lymphom-Bewertungen der Studienteilnehmenden ohne Krankheitsprogression nach der primären Analyse mit den Maßgaben der lokalen Studienzentren mit bildgebenden Methoden durchzuführen sind und im CRF zu dokumentieren sind
- **Auswertung:**
Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population für die Datenschnitte vom 15. August 2018 und vom 5. November 2020. Für das Modul 4 erfolgte die zusätzliche Auswertung auf Basis der zulassungskonformen ITT-Subpopulation für die beiden Datenschnitte vom 15. August 2018 und vom 5. November 2020 sowie dem von der EMA geforderten Datenschnitt vom 25. September 2019. Die Tumor-Bewertungen nach der primären Analyse der beiden Datenschnitte vom 25. September 2019 und vom 5. November 2020 wurden allein durch das jeweilige lokale Prüfpersonal vorgenommen.

Bewertung

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

Patientenrelevanz:

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

Der pU führt im Modul 4 aus, dass alle drei Komponenten (Progression, Tod jeglicher Ursache oder nachfolgende antineoplastische Therapie) für die Patientin / den Patienten unmittelbar bedeutsame Ereignisse repräsentieren, da bspw. mit einem Progress der Erkrankung häufig eine Zunahme der Symptomatik, eine Verschlechterung der Lebensqualität der Person sowie in der vorliegenden Indikation insbesondere eine schlechtere Prognose assoziiert seien. Zudem sei eine Lymphom-Restrukturierung ein Indikator für eine nicht erreichte Heilung durch die Therapie und erfordere zwingend eine weitere Behandlung. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt. In Bezug auf die Patientenrelevanz eines Progresses erfolgt die Feststellung der Krankheitsprogression in der Studie ECHELON-2 ausschließlich anhand bildgebender Verfahren ohne Berücksichtigung der für die Patientin bzw. den Patienten spürbaren Symptomatik. Aus der Operationalisierung geht nicht hervor, ob unter Krankheitsprogression ausschließlich Prognose oder auch Rezidive erfasst wurden. Während Rezidive patientenrelevante Ereignisse bei einem potentiell kurativen Therapieansatz sind, wird eine Krankheitsprogression nicht als patientenrelevant bewertet.

Demnach ist bei Anwendung der Cheson-Kriterien ohne weitere Differenzierung unklar, welche Situation dem erfassten Ereignis zugrunde lag. Dennoch ist wahrscheinlich, dass auch Rezidive als Ereignisse in dieser Endpunktkomponente erfasst wurden (Rezidive wurden nicht als Zensierungsgrund aufgeführt). Neben den Ereignissen Krankheitsprogression unter Therapie bzw. am Ende der Therapie und Rezidiven ist es denkbar, dass Patientinnen und Patienten, die nach Beendigung der Behandlung eine Partielle Remission oder eine Stabile Erkrankung aufwiesen, aber aus individuellen Gründen keine Folgetherapie erhielten, später progredient wurden und als Ereignis in die Kategorie Progression eingingen. Es liegen keine Informationen dazu vor, welche Ereignisse in der Endpunktkomponente Krankheitsprogression zusammengefasst wurden.

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

Zusammenfassend wird PFS als nicht patientenrelevant bewertet.

Validität:

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

Vollständige Remission (CR)

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

Operationalisierung:

Beschreibung

Die CR war definiert als der Anteil der Personen mit CR gemäß IRF-Beurteilung basierend auf PET- und CT-Untersuchungen nach dem Abschluss der randomisierten Studienbehandlung (EoT oder erste Erhebung nach der letzten Dosis der Studienmedikation, vor dem Follow-up). Die Beurteilung erfolgte gemäß den Kriterien nach Cheson 2007 [2] durch ein unabhängiges IRF. Zusätzlich wurde post hoc die CR bei Personen mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn ausgewertet und dargestellt. Die B-Symptomatik wurde laut Studienprotokoll im Rahmen der Lymphom-Erfassung erhoben. Dies umfasste die Symptome Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust (> 10 %). Teilnehmende mit einer B-Symptomatik wiesen mindestens eines der B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß oder Gewichtsverlust > 10 %) zu Baseline auf.

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

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

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

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

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

Bewertung

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

Hinsichtlich der Erfassung der B-Symptomatik ist unklar, auf welchen Zeitraum sich das Auftreten der einzelnen Symptome bezieht, was insbesondere auf das Symptom Gewichtsverlust (> 10 %) zutrifft.

Patientenrelevanz:

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

Eine Komplettremission verbunden mit einer für die Patientin oder den Patienten spürbaren Reduktion der Symptomatik wird dagegen als patientenrelevant bewertet. Für eine CR war in der

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

Validität:

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

Für die Auswertung innerhalb der symptomatischen Subpopulation wurden ausschließlich B-Symptome zu Behandlungsbeginn berücksichtigt. Insgesamt wird jedoch davon ausgegangen, dass mittels B-Symptomen ein relevanter Anteil der sALCL-Symptomatik erfasst wird. Mit dem ausschließlichen Betrachten der symptomatischen Subpopulation geht ein Aufbrechen der Randomisierung einher, wobei unklar ist, ob der jeweilige Anteil symptomatischer Personen je Studienarm vergleichbar ist. Zuletzt bestehen Unklarheiten bei der Validität der Erfassung der B-Symptomatik in der Studie ECHELON-2, insbesondere im Hinblick auf welchen Zeitraum sich das Auftreten der einzelnen Symptome bezieht (v. a. bei Gewichtsverlust > 10 %). Da im Fall „Vollständige Remission bei Personen mit B-Symptomatik zu Baseline“ sowohl Symptomatik als auch Bildgebung in die Bewertung eingehen, wird der Endpunkt als ausreichend valide erachtet, geht jedoch mit einem hohen Verzerrungspotential wegen der genannten Einschränkungen bei der Validität und der Post-hoc-Definition einher.

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

Objektive Ansprechrate (ORR)

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

Operationalisierung:

Beschreibung

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

Für die Definition einer CR siehe „Vollständige Remission“.

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

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

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

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

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunktes ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz:

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

Validität:

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

Dauer des Ansprechens (DOR)

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

Operationalisierung:

Beschreibung

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

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

- Erhebungszeitpunkte:
Für die Erhebungszeitpunkte siehe Endpunkt PFS.
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Personen der zulassungskonformen ITT-Population, die im Studienverlauf eine CR oder PR erreicht hatten für den Datenschnitt der primären Analyse vom 15.08.2018 und für den finalen Datenschnitt vom 05.11.2020.

Bewertung

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

Patientenrelevanz:

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

Validität:

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

Rezidivfreies Überleben

Der Endpunkt Rezidivfreies Überleben wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

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

Therapiesituation als Scheitern eines Heilungsversuchs durch den potentiell kurativen Therapieansatz.

Zensurierung: Personen ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten radiologischen Untersuchung zensuriert.

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

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

- Erhebungszeitpunkte:
 - Tag 15–21 des 4. Zyklus: CT, PET, Knochenmarkbiopsie (innerhalb von 4 Wochen nach einem über radiologische Untersuchungen bestätigten Ansprechen)
 - Tag 15–21 des letzten geplanten Behandlungszyklus oder EoT-Visite (30–37 Tage nach letzter Dosis Studienmedikation), falls im letzten Behandlungszyklus nicht erfolgt: CT, PET, Lymphom-Bewertung, Knochenmarkbiopsie (innerhalb von 4 Wochen nach einem über radiologische Untersuchungen bestätigten Ansprechen)
 - Follow-up-Visiten ab Monat 9 nach Behandlungsbeginn alle 3 Monate bis Monat 24; ab Monat 24 alle 6 Monate bis zum Progress, Tod oder Analyse des primären Endpunktes: Lymphom-Bewertung (siehe oben), CT. Bei Progress festgestellt durch das Prüfpersonal: Erhebung des Vitalstatus alle 6 Monate bis zum Tod oder Studienende. Mit dem Amendment 5 des Studienprotokolls wurde festgelegt, dass die Lymphom-Bewertungen der Studienteilnehmenden ohne Krankheitsprogression nach der primären Analyse mit den Maßgaben der lokalen Studienzentren mit bildgebenden Methoden durchzuführen sind und im CRF zu dokumentieren sind.
- Auswertung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis der Personen der zulassungskonformen ITT-Population, die zum Behandlungsende eine CR erreicht hatten für die Datenschnitte vom 15. August 2018, vom 25. September 2019 und vom 5. November 2020. Die Bewertungen nach der primären Analyse der beiden Datenschnitte vom 25. September 2019 und vom 5. November 2020 wurden allein durch das jeweilige lokale Prüfpersonal vorgenommen.

Bewertung

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

Patientenrelevanz:

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

Validität:

Die Bewertung des Krankheitsstatus erfolgte standardisiert gemäß den Ansprechkriterien von Cheson et al. 2007. Allerdings basieren die Ergebnisse nur für den Datenschnitt vom 15. August 2018 auf einer Beurteilung durch ein unabhängiges und verblindetes Reviewkomitee. Die Bewertung der beiden späteren Datenschnitte vom 25. September 2019 und vom 5. November 2020 wurde durch das jeweilige lokale Prüfpersonal vorgenommen. Es ist fraglich, wie konsistent, umfangreich und vollständig die Erfassung und Bewertung von Rezidiven nach dem ersten Datenschnitt noch erfolgte, vor dem Hintergrund, dass die Lymphom-Bewertung nach der primären Analyse nach den Maßgaben der lokalen Studienzentren durchgeführt wurde. Eine valide Beurteilung des Endpunktes setzt darüber hinaus eine ausreichend lange Beobachtungsdauer nach Erreichen einer CR voraus sowie den Abschluss der Erstlinienbehandlung vor Erhebung der CR. Die Beobachtungsdauer wird mit 35,5 Monaten im Interventionsarm und 38,0 Monaten im Median im Kontrollarm zum ersten Datenschnitt als ausreichend angesehen. Letztendlich wurde lediglich bei 23 % des Interventionsarms und bei 13 % des Kontrollarms eine SZT mit dem wesentlichen Ziel einer Prognoseverbesserung durchgeführt. Ein potentiell kurativer Therapieansatz besteht im vorliegenden Anwendungsgebiet auch ohne konsolidierende SZT. Fraglich ist, wie viele Personen ohne CR zu EoT, die nach Beendigung der Studienmedikation eine konsolidierende Folgetherapie erhalten hatten, anschließend noch eine CR erreichen haben. Darüber hinaus wurde das Rezidivfreie Überleben für die Analyse ab EoT gemessen. Bei Personen mit einer erreichten CR zu einem frühen Zeitpunkt im Laufe der Behandlung ging die Zeit bis zum Ende der Behandlung, in der diese Personen bereits in CR waren, nicht mit in die Analyse ein. Aufgrund des Bezugs auf Patientinnen und Patienten mit CR erfolgt in der Analyse ein Bruch der Randomisierung (siehe Verzerrungspotential).

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

Die Bewertung des Krankheitsstatus erfolgte standardisiert gemäß den Ansprechkriterien von Cheson et al. 2007. Allerdings basieren die Ergebnisse nur für den Datenschnitt vom 15. August 2018 auf einer Beurteilung durch ein unabhängiges und verblindetes Reviewkomitee. Die Bewertung der beiden späteren Datenschnitte vom 25. September 2019 und vom 5. November 2020 wurde durch das jeweilige Prüfpersonal vorgenommen. Dadurch kommt es zu moderaten Abweichungen bei der Anzahl der Personen, die im jeweiligen Studienarm zu EoT eine CR erreicht hatten, wobei 7 Personen mehr im Interventionsarm und 6 Personen mehr im Kontrollarm eine CR durch das lokale Prüfpersonal attestiert wurde im Vergleich zum IRF. Weiterhin ist fraglich, wie umfangreich, vollständig und konsistent die Erfassung und Bewertung der Rezidive nach dem ersten Datenschnitt noch erfolgte.

Zeit bis zum Rezidiv

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

Operationalisierung:

Beschreibung

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

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

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

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

- Erhebungszeitpunkte: Siehe Rezidivfreies Überleben
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Personen der zulassungskonformen ITT-Population, die zum Behandlungsende eine CR erreicht hatten für die Datenschnitte vom 15. August 2018, vom 25. September 2019 und vom 5. November 2020. Die Bewertungen nach der primären Analyse der beiden Datenschnitte vom 25. September 2019 und vom 5. November 2020 wurden allein durch das jeweilige lokale Prüfpersonal vorgenommen.

Bewertung

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

Patientenrelevanz:

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

Validität:

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

Aufgrund der Gefahr einer informativen Zensierung durch die Zensierung dieser Todesfälle im Endpunkt Zeit bis zum Rezidiv wird die Zeit bis zum Rezidiv für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Mit dem Rezidivfreien Überleben wird in der Nutzenbewertung bereits eine Analyse berücksichtigt, die Todesfälle als Ereignisse wertet und diese Ereignisse zusätzlich separat nach Ursache aufschlüsselt.

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Der Endpunkt Ereignisfreies Überleben wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Das Ereignisfreie Überleben ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis

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

Personen ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Untersuchung zensiert. Dies umfasst auch Personen mit einem Studienabbruch ohne ein vorangehendes Ereignis (z. B. Rückzug der Einverständniserklärung oder Lost to Follow-up).

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

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

- Erhebungszeitpunkte: siehe PFS.
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Personen der zulassungskonformen ITT-Subpopulation, für die Datenschnitte vom 15. August 2018, vom 25. September 2019 und vom 5. November 2020. Die Bewertungen nach der primären Analyse der beiden Datenschnitte vom 25. September 2019 und vom 5. November 2020 wurden allein durch das jeweilige lokale Prüfpersonal vorgenommen.

Bewertung

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

Patientenrelevanz:

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

Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird über den

geplanten Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Einzelkomponenten Todesfälle und Rezidive werden im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant bewertet (siehe Endpunkt Rezidivfreies Überleben).

Die Einzelkomponente „Krankheitsprogression“ für sich selbst genommen wird nicht als geeignet erachtet, das Scheitern des kurativen Therapieansatzes mit hinreichender Sicherheit abzubilden, da nicht alle Ereignisse erfasst werden, die das Nicht-Erreichen einer CR repräsentieren, wie eine PR oder SD. Zudem wurde der Progress allein auf Grundlage morphologischer, bildgebender Befunde ohne Berücksichtigung einer für die Person spürbaren Symptomatik festgestellt (siehe PFS).

Die Komponente „keine CR zu Behandlungsende erreicht“ ist jedoch in der Lage, alle weiteren Ereignisse zu erfassen, die das Nicht-Erreichen einer CR repräsentieren und somit komplementär mit den Ereignissen der Progression das Scheitern des Erreichens einer CR. Auch hier ist wie bei der Komponente der Progression kritisch anzumerken, dass sich die Erfassung des Ansprechens auf fast ausschließlich morphologische und bildgebende Merkmale bezieht (Ansprechkriterien von Cheson et al. 2007) und somit nicht unmittelbar mit einer für den Patienten bzw. die Patientin spürbaren Änderung von Krankheitssymptomen wie der B-Symptomatik verbunden ist. Fraglich ist zudem, wie viele Personen ohne CR zu EoT, die nach Beendigung der Studienmedikation eine konsolidierende Folgetherapie erhalten hatten, anschließend noch eine CR erreicht haben.

Trotz der genannten Einschränkungen bildet der Endpunkt Ereignisfreies Überleben mit den definierten Einzelkomponenten in der Studie ECHELON-2 im Zusammenspiel der ausreichend langen Nachbeobachtungsdauer und der kurativen Therapiesituation beim vorliegenden Anwendungsgebiet das Scheitern des vorliegenden kurativen Therapieansatzes ausreichend ab, sodass die Patientenrelevanz des Endpunktes EFS als gegeben bewertet wird.

Validität:

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

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

Die Bewertung des Krankheitsstatus erfolgte standardisiert gemäß den Ansprechkriterien von Cheson et al. 2007. Allerdings basieren die Ergebnisse nur für den Datenschnitt vom 15. August 2018 auf einer Beurteilung durch ein unabhängiges und verblindetes Reviewkomitee. Die Bewertung der beiden späteren Datenschnitte vom 25. September 2019 und vom 5. November 2020 wurden durch das jeweilige lokale Prüfpersonal vorgenommen. Es ist fraglich, wie konsistent, umfangreich und vollständig die Erfassung und Bewertung von Rezidiven nach dem ersten

Datenschnitt noch erfolgte, vor dem Hintergrund, dass die Nachbeobachtung des Lymphomstatus zu diesem Zeitpunkt enden sollte.

Insgesamt erscheint die Operationalisierung des Endpunkts ausreichend valide und der Endpunkt wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Nachhaltige CR

Der Endpunkt Nachhaltige CR bezieht sich auf die gleiche Ereignisdefinition wie der Endpunkt Ereignisfreies Überleben. Aus der Analyse des Endpunkts Nachhaltige CR ergeben sich keine zusätzlichen relevanten Informationen und daher wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung

Nachhaltige CR ist definiert als Personen mit einer CR am Behandlungsende, die bis zum Beobachtungsende kein Rezidiv entwickelt hatten. Teilnehmende ohne CR zum Behandlungsende oder die einen Progress erlitten haben oder die verstorben sind (jeglicher Ursache) konnten demnach keine Nachhaltige CR erreichen. Teilnehmende, die nach einer CR aus der Studie ausgeschieden sind und keinen Progress erlitten hatten (z. B. durch Rücknahme der Einwilligungserklärung), wurden in der Auswertung als Personen mit Nachhaltiger CR gewertet. Analysiert wurde dabei der Anteil dieser Personen an der gesamten zulassungskonformen ITT-Population (alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit lokaler sALCL-Diagnose).

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

- Erhebungszeitpunkte:
siehe Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der Personen der zulassungskonformen ITT-Subpopulation, für die Datenschnitte vom 15. August 2018, vom 25. September 2019 und vom 5. November 2020. Die Bewertungen nach der primären Analyse der beiden Datenschnitte vom 25. September 2019 und vom 5. November 2020 wurden allein durch das jeweilige lokale Prüfpersonal vorgenommen.

Bewertung

Gemäß Operationalisierung wurde eine CR zum Behandlungsende als nachhaltig gewertet, sofern bis zum Beobachtungsende kein Rezidiv auftrat. Es handelt sich dabei um das individuelle Beobachtungsende. Da die Studienteilnehmenden zu unterschiedlichen Zeitpunkten in die Studien eingeschlossen wurden, liegen beim jeweiligen Datenschnitt unterschiedlich lange Beobachtungszeiten für die Patientinnen und Patienten vor und damit Zeiträume, in denen ein Rezidiv auftreten konnte.

Patientenrelevanz:

Bei der Nachhaltigen CR handelt es sich um einen Endpunkt, der maßgeblich durch die beiden Komponenten CR und Rezidive bestimmt ist. Das Erreichen einer CR gemäß den Ansprechkriterien von Cheson et al. 2007 ohne Remission einer für den Studienteilnehmenden

spürbaren Veränderung bzw. Besserung der Symptomatik ist nicht patientenrelevant (vergleiche Endpunkt „Vollständige Remission“). Rezidive stellen im vorliegenden Anwendungsgebiet dagegen ein patientenrelevantes Ereignis im Sinne des Versagens einer Heilung dar. In Kombination stellt das Erreichen einer CR die Voraussetzung für eine potentielle Kuration dar, deren Fortbestand über das Ausbleiben eines Rezidivs bis zum Beobachtungsende geprüft wird.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet treten Rezidive häufig zeitnah im Anschluss an eine CR auf, sodass drei Jahre nach dem Erreichen einer CR nur noch mit wenig Rezidiven zu rechnen ist [3,13]. Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt ist ausreichend lang, sodass bei einem Großteil der Personen mit einer Nachhaltigen CR von einer dauerhaften Erkrankungsfreiheit ausgegangen werden kann. Der Endpunkt wird im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt als patientenrelevant bewertet.

Validität:

Wie bereits bei der Operationalisierung ausgeführt, wurde eine CR bei Studienabbrechenden (z. B. durch Rücknahme der Einwilligungserklärung) zu Beobachtungsende ohne dokumentiertes Rezidiv im Studienverlauf als „nachhaltig“ gewertet. Es ist unklar, bei wie vielen Studienabbrechenden möglicherweise noch Rezidive aufgetreten sind, die nicht im Rahmen der Studie diagnostiziert wurden. Tatsächlich war die Anzahl von Personen mit einer CR und mit Verlust des Kontaktes oder der Rücknahme der Einwilligungserklärung im Interventionsarm 12 und im Kontrollarm 4. Verstorbene Teilnehmende (Tod jeglicher Ursache) konnten keine Nachhaltige CR erreichen, auch wenn vor dem Versterben kein Rezidiv festgestellt wurde. Es ist unklar, ob Personen bei einem Behandlungsabbruch nochmals einer Beurteilung des Tumors unterzogen wurden.

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

Die Definition der Ereignisse (Progression, Tod und keine CR zu EoT), die nicht zu einer Nachhaltigen CR führten, sowie der Fälle, bei denen eine Person mit einer CR aus der Studie ausgeschieden ist (durch Rückzug der Einverständniserklärung, Lost to Follow-up und kein Ereignis beim letzten Kontakt) entsprechen der Definition der Ereignisse und Zensierungen des Endpunkts EFS. Beim EFS wird zudem die individuelle Beobachtungszeit im Rahmen der Ereigniszeitanalyse mitberücksichtigt. Somit ergeben sich durch den Endpunkt Nachhaltige CR keine zusätzlichen relevanten Informationen. Der Endpunkt wird daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

EQ-5D-VAS

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

Operationalisierung:

Beschreibung

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

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

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

Die Auswertung erfolgte auf Basis der zulassungskonformen ITT-Population für den primären Datenschnitt vom 15. August 2018 über Mittelwertdifferenzen. Auswertungen der Datenschnitte vom 25. September 2019 und vom 5. November 2020 liegen nicht vor. Dies begründete der pU mit zu niedrigen Rücklaufquoten (< 70 %) zu den späteren Messzeitpunkten.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Der pU stellt im Dossier ausschließlich die Ergebnisse zur EQ-5D-VAS dar. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientenrelevanz:

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

Validität:

Die EQ-5D-VAS wird als valide zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes angesehen. Für das Modul 4 wertet der pU die Ergebnisse post hoc mittels MMRM-Analysen für die zulassungskonforme Subpopulation aus.

Rücklaufquoten von lediglich um die 20 % in beiden Studienarmen bestanden bei den Erhebungen zu Beginn des Zyklus 7 und 8. Diese zusätzlichen Behandlungszyklen erhielt jedoch nur ein geringer Anteil der Testpersonen (ca. 21 %), wobei der Anteil zwischen den Studienarmen ausgeglichen war. Da zudem die Rücklaufquote ab Monat 12 nach Behandlungsbeginn auf unter 70 % der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Personen im Kontrollarm fällt und zu Monat 15 ebenfalls im Interventionsarm, werden die Analysen für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da sie sich auf den gesamten Studienzeitraum beziehen. Stattdessen wird lediglich die durchschnittliche Veränderung auf der EQ-5D-VAS zum Behandlungsende im Vergleich zu Baseline dargestellt. Ergebnisse für Veränderungen von Baseline bis zum Erhebungszeitpunkt an Monat 9, an dem die Rücklaufquoten letztmalig 70 % in beiden Behandlungsarmen übertrafen, liegen nicht vor.

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

EORTC-QLQ-C30-Symptomskalen

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

Operationalisierung:

Beschreibung

Der QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire C30) Version 3.0 der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ist ein generisches Instrument bestehend aus 30 Items zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Krebserkrankten. Der Fragebogen gliedert sich in

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

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

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

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

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

Die Auswertung erfolgte auf Basis der zulassungskonformen ITT-Population für den primären Datenschnitt vom 15. August 2018 über Mittelwertdifferenzen. Auswertungen der Datenschnitte vom 25. September 2019 und vom 5. November 2020 liegen nicht vor. Dies begründete der pU mit zu niedrigen Rücklaufquoten (< 70 %) zu den späteren Messzeitpunkten.

Bewertung

Die Operationalisierung des Endpunktes ist weitgehend nachvollziehbar. Der Unterteilung des Fragebogens in Skalen zur Morbidität und Funktionsskalen für die Lebensqualität wird gefolgt.

Patientenrelevanz:

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

Validität:

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

Rücklaufquoten von lediglich um die 20 % in beiden Studienarmen bestanden bei den Erhebungen zu Beginn des Zyklus 7 und 8. Diese zusätzlichen Behandlungszyklen erhielt jedoch nur ein geringer Anteil der Testpersonen (ca. 21 %), wobei der Anteil zwischen den Studienarmen ausgeglichen war. Während der Nachbeobachtung war eine weitere Erhebung des Fragebogens im Fall einer Progression nicht weiter vorgesehen. Eine informative Zensierung kann hier nicht ausgeschlossen werden. Da zudem die Rücklaufquote ab Monat 9 nach Behandlungsbeginn auf unter 70 % der zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Personen im Kontrollarm fällt und zu Monat 18 auch im Interventionsarm, werden die Analysen für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da sie sich auf den gesamten Studienzeitraum beziehen. Stattdessen wird lediglich die durchschnittliche Veränderung in den EORTC-QLQ-C30-Symptomskalen zum Behandlungsende im Vergleich zu Baseline dargestellt.

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

FACT/GOG-Ntx

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

Operationalisierung:

Beschreibung

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

Die 11 Items der FACT/GOG-Ntx-Subskala beziehen sich auf die sensorische Neuropathie (4 Items), die motorische Neuropathie (3 Items), die auditorische Neuropathie (2 Items) sowie auf Dysfunktion aufgrund von Neuropathie (2 Items). Die Items werden auf einer 5-stufigen Skala bewertet (von gar keine Beschwerden bis sehr starke Beschwerden); für den Subskalen-Score werden die Werte aufaddiert. Der Score kann Werte zwischen 0 und 44 annehmen, wobei laut Modul 4 in der Studie ECHELON-2 niedrigere Werte starke Beschwerden und höhere Werte keine

Beschwerden kennzeichnen (im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens des Erstverfahrens hat der pU klargestellt, dass die Skala umgepolt wurde). Bezugszeitraum sind die vergangenen 7 Tage.

- Erhebungszeitpunkte:
Während der Behandlungsperiode am Tag 1 eines jedes Therapiezyklus, bei der EoT-Visite 30–37 Tage nach letzter Dosis Studienmedikation sowie bei Personen mit einer während der Behandlung auftretenden peripheren Neutropenie zu Monat 9, 12, 15, 18, 21 und 24 oder bis zur Krankheitsprogression oder antineoplastischen Folgetherapie, je nachdem was früher eintritt.
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der zulassungskonformen ITT-Population für den primären Datenschnitt vom 15. August 2018 über Mittelwertdifferenzen. Auswertungen der Datenschnitte vom 25. September 2019 und vom 5. November 2020 liegen nicht vor. Dies begründete der pU mit zu niedrigen Rücklaufquoten (< 70 %) zu den späteren Messzeitpunkten.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz:

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

Validität:

Die Itemauswahl für eine zunächst 16 Items umfassende Ntx-Subskala basierte auf Befragungen von 5 Personen mit klinischer Expertise und 10 Patientinnen mit Chemotherapie-induzierter Neuropathie. Diese Ntx-Subskala wurde in einer klinischen Studie getestet und basierend auf den Ergebnissen zu der 11-Items-Version modifiziert bzw. reduziert [1]. Die Reliabilität und Validität des FACT/GOG-Ntx bzw. der Subskala Ntx wurde in 2 Studien untersucht [1,12]. In der Studie von Calhoun et al. 2003 wurde der FACT/GOG-Ntx-Fragebogen zum einen bei Chemotherapie-naiven Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die mit einer Chemotherapie behandelt werden sollten (N = 60), und zum anderen bei Patientinnen mit gynäkologischen Krebserkrankungen, die Chemotherapie-induzierte Toxizitäten aufwiesen (N = 43), untersucht [1]. Huang et al. 2007 untersuchten die Validität der FACT/GOG-Ntx-Subskala bei Chemotherapie-naiven Frauen mit rezidivierenden Karzinomen des Stadiums III oder IV, die mit Chemotherapie (Doxorubicin, Cisplatin [AP] oder Doxorubicin, Cisplatin, Paclitaxel [TAP]) behandelt werden sollten (N = 263). In beiden Studien wurde eine hohe Konsistenz der Subskala gezeigt [1,12]. Die Subskala differenzierte statistisch signifikant zwischen den Patientinnen mit und ohne Neuropathien [1]. Die konvergente Validität wurde in beiden Studien bestätigt [1,12]. Ausgehend von der Hypothese, dass unter TAP häufiger und stärkere Neurotoxizitäten als unter AP auftreten, wurden in der Studie von Huang et al. die Veränderungen auf der Ntx-Subskala bei den Patientinnen über 7 Behandlungszyklen mit TAP bzw. AP beobachtet. Mit dem Ergebnis der statistisch signifikant höheren Werte auf der FACT/GOG-Ntx-Subskala ab dem dritten Zyklus von TAP im Vergleich zu AP wurde die Hypothese bestätigt und die Änderungssensitivität ausreichend beschrieben. Informationen zur klinischen Relevanz von Unterschieden wurden nicht identifiziert.

Rücklaufquoten von lediglich um die 20 % in beiden Studienarmen bestanden bei den Erhebungen zu Beginn des Zyklus 7 und 8. Diese zusätzlichen Behandlungszyklen erhielt jedoch nur ein geringer Anteil der Testpersonen (ca. 21 %), wobei der Anteil zwischen den Studienarmen ausgeglichen war. Während der Nachbeobachtung war die Erfassung des FACT-GOG-Ntx nur bei Personen mit einer Neuropathie vorgesehen. Aufgrund dieser selektiven Erhebung und der unklaren Rücklaufquoten werden lediglich die Ergebnisse bis EoT dargestellt. Für das Modul 4 wurde der Endpunkt mittels MMRM-Analysen ausgewertet.

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

2.3.3 Lebensqualität

EORTC-QLQ-C30-Funktionsskalen

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

Operationalisierung:

Beschreibung

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

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

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

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

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar.

Patientenrelevanz:

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

Validität:

Wie bereits bei der Bewertung der EORTC-QLQ-C30-Funktionsskalen ausgeführt, wird aufgrund der stark abfallenden Rücklaufquoten nach Behandlungsende die durchschnittliche Veränderung in den EORTC-QLQ-C30-Funktionsskalen zum Behandlungsende im Vergleich zu Baseline dargestellt.

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

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

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

Operationalisierung:

Beschreibung

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

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

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

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

- zum Tod führten,

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

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

UE von besonderem Interesse:

- Periphere Neuropathien (SMQ)
- Rückbildung oder Verbesserung von peripheren Neuropathien (auf PT-Ebene)
 Rückbildung: Ereignis, das bereits zu Baseline bestand: Rückgang bis zum Schweregrad zu Baseline oder darunter bei dem letzten erhobenen Schweregrad (d. h. Schweregrad ist im Anschluss daran nicht gestiegen). Bei Auftreten nach der ersten Dosis Studienmedikation: Ereignis ist „Rückbildung/aufgelöst“ oder „Rückbildung/aufgelöst mit Folgeerkrankung“.
 Verbesserung: Für Ereignisse, die sich nicht rückgebildet haben, ist eine Verbesserung definiert als Rückgang um mindestens einen Grad vom schlimmsten aufgezeichneten Schweregrad nach Baseline bei der letzten Erhebung. Datum der Verbesserung ist das Datum des Rückgangs des Schweregrads.
 Erfassung: Laut den Angaben des pU wurde die Erfassung der Rückbildung oder Verbesserung von peripheren Neuropathien im Rahmen der Erhebung des TNSn (Total Neuropathy Score-nurse) durchgeführt. Das TNSn ist ein Messinstrument (durchgeführt durch klinisches Personal) zur Erfassung von Neuropathien und setzt sich – wie in der Studie ECHELON-2 angewendet – zusammen aus verschiedenen Subskalen zu neurologischen Symptomen (sensorische Symptome, motorische Symptome und autonome Symptome) sowie Sensibilitätsuntersuchungen (auf Pin-Brick-Reize und auf Vibrationen). Aus dem CRF geht hervor, dass der Gesamtscore zwischen 0 und 20 Punkten variieren kann. Aus den Studienunterlagen konnte jedoch nicht entnommen werden, welche Version des TNSn genutzt wurde.

Erhebungszeitpunkte: Unerwünschte Ereignisse wurden von Tag 1 (Prämedikation) bis zur EoT-Visite zum Behandlungsende erhoben (30–37 Tage nach letzter Dosis) oder 30 Tage nach letzter Dosis, falls die EoT-Visite früher erfolgte. Ausgenommen sind Informationen, die die Rückbildung und Verbesserung von peripheren Neuropathien betreffen, die in der Nachbeobachtung weiter erhoben wurden (nur bei Teilnehmenden mit einer peripheren Neuropathie im Behandlungszeitraum; zwischen Monat 9 und 24 alle 3 Monate), bis zum Progress oder einer antineoplastischen Folgetherapie. SUE, die danach auftraten und nach Meinung des Prüfpersonals behandlungsbezogen (TEAE) sind, sollten ebenfalls berichtet werden. Protokollbezogene UE wurden ab Einverständniserklärung erhoben.

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

- Bestehende UE
- Jegliche UE (TEAE)

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

Für das Modul 4 erfolgte die Auswertung post hoc auf Basis der zulassungskonformen Sicherheitspopulation für den Datenschnitt vom 15. August 2018. Zu diesem Zeitpunkt lagen bereits die finalen Daten vor, da die Erfassung 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation beendet wurde. Eine Ausnahme bildete die Erfassung der Rückbildung bzw. Verbesserung von peripheren Neuropathien. Ergänzend wurde in Modul 4 für den finalen Datenschnitt vom 5. November 2020 eine Auswertung vorgelegt. Für folgende UE wurden Relative Risiken und p-Werte mit dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test dargestellt:

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

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar.

Zusätzlich zu den Gesamtraten aller TEAE präsentiert der pU Gesamtraten unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse, wobei mit Tod und Progression assoziierte UE ausgeschlossen wurden. Diese Auswertung war nicht präspezifiziert und es ist unklar, wie und durch welche Instanz die Zuordnung erfolgte. Die um erkrankungsbezogene Ereignisse bereinigten Gesamtraten werden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. UE Grad 5, die zum Tode führen, werden nicht als eigene Kategorie dargestellt, da sie bereits bei den schweren und schwerwiegenden UE sowie dem Endpunkt Mortalität umfasst sind. Im SAP sind als UE von besonderem Interesse lediglich die

des SMQ Periphere Neuropathien präspezifiziert. Darüber hinaus werden einige UE im CSR gesondert dargestellt. Diese weichen wiederum von den im Modul 4 dargestellten UE von besonderem Interesse ab. Neutropenien jeglichen Grades und \geq Grad 3 sind bereits in den entsprechenden Tabellen bei SOC und PT enthalten, genau wie febrile Neutropenien. Die Relevanz von Neutropenien \geq Grad 3 assoziiert mit Infektionen sowie infusionsassoziiertes Reaktion wurde nicht plausibel begründet.

Die Rückbildung oder Verbesserung von peripheren Neuropathien wurde mit dem TNSn erfasst. Die in der Studie ECHELON-2 verwendete Version des TNSn hat eine Skalenspannweite von 0 bis 20 Punkten. Wie die Skalenwerte in eine Verbesserung (Rückgang um mindestens einen Grad vom schlimmsten aufgezeichneten Schweregrad) oder Rückbildung (Rückgang bis zum Schweregrad zu Baseline oder darunter) transformiert werden, bleibt unklar, da den Unterlagen nicht zu entnehmen war, auf welche Skala (TNSn-Gesamtscore oder NCI-CTCAE-Schweregrade) sich der Schweregrad bezieht. Die dargestellten Ergebnisse im Studienbericht legen nahe, dass sich die Schweregrade auf NCI-CTCAE-Schweregrade beziehen.

Patientenrelevanz:

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

Validität:

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

Periphere Neuropathien wurden als UE von besonderem Interesse definiert und im Rahmen der Erfassung der Unerwünschten Ereignisse miterfasst und mit dem SMQ Periphere Neuropathien dargestellt. Die Rückbildung oder Verbesserung von peripheren Neuropathien wurde jedoch mit dem Messinstrument TNSn erfasst. Den Angaben des pU war nicht zu entnehmen, welche Version genutzt wurde und welche Testgütekriterien das Instrument aufweist. Zudem bleibt unklar, ob und wie die Skalenwerte (Spannweite 0 bis 20 Punkte) in Schweregrade nach NCI CTCAE transformiert wurden. Den Studienunterlagen waren keine TNSn-Werte pro Messzeitpunkt und Gruppe zu entnehmen. Aufgrund der fehlenden Informationen kann keine abschließende und fundierte Bewertung erfolgen und die Ergebnisse zur Rückbildung bzw. Verbesserung von peripheren Neuropathien werden nicht dargestellt. Entsprechend werden die vom pU dargestellten Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zur Rückbildung oder Verbesserung von peripheren Neuropathien) auch nicht berücksichtigt.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 7.

Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ECHELON-2

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

¹⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

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

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

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

⁵⁾ Kontinuierliche Erhebung des Überlebensstatus bis zur letzten Studienvisite.

⁶⁾ Untersuchung des Ansprechens nur, wenn dies nicht zur Visite an Tag 15–21 des letzten zu Baseline geplanten Behandlungszyklus erfolgte.

⁷⁾ Bis zur Krankheitsprogression, Tod oder Analyse des primären Endpunktes. Mit dem Amendment 5 (siehe Tabelle 5) wurde festgelegt, dass nach der Analyse des primären Endpunktes eine weitere Nachbeobachtung von Personen ohne Progress nach den Standards der jeweiligen Studienzentren erfolgen soll.

⁸⁾ Innerhalb von 60 Tagen nach Erhalt der ersten Dosis Studienmedikation.

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

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

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

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

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

¹⁴⁾ Visite an Tag 1 zu jedem weiteren Behandlungszyklus.

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

2.4 Statistische Methoden

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

Fallzahlplanung

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

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

Analysepopulationen

Tabelle 8: Relevante Analysepopulationen

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

¹⁾ Aus dem Stellungnahmeverfahren des Erstverfahrens geht hervor, dass es sich dabei um die lokal gestellte sALCL-Diagnose handelt.

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

Tabelle 9: Stichprobengrößen der Analysepopulationen der Studie ECHELON-2

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

¹⁾ Zwischen der zentralen Diagnose und der lokalen Diagnose gab es Abweichungen. 6 Teilnehmende mit einer lokalen sALCL-Diagnose konnten durch die zentrale Diagnostik nicht bestätigt werden (A+CHP: n = 2 zentrale Diagnostik fehlt; CHOP: n = 1 zentrale Diagnostik fehlt, n = 1 zentrale Diagnostik aus technischen Gründen nicht möglich, n = 2 laut zentraler Diagnostik kein sALCL, sondern PTCL-NOS), während 4 Teilnehmende ohne eine lokale sALCL-Diagnose durch das IRF eine sALCL-Diagnose erhalten haben (A+CHP: n = 2 lokale Diagnose PTCL-NOS, n = 1 lokale Diagnose EATL; CHOP: n = 1 lokale Diagnose PTCL-NOS). Maßgeblich für den Studieneinschluss war die lokale Diagnose.

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

Für das Dossier verwendete statistische Verfahren

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

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

- Die Ereignisraten des Endpunkts Gesamtüberleben (OS) wurden mit Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt (95%-Konfidenzintervalle mittels komplementärer Log-log-Transformation); die Schätzung des entsprechenden Hazard Ratios für das Modul 4 erfolgt mittels Cox-Regression. Die statistische Signifikanz wurde im stratifizierten Log-Rank-Test (Stratifizierungsfaktoren ALK-positives sALCL: ja/nein; IPI-Score: 0–1/2–3/4–5) geprüft. Diese Analyse war für die Gesamtpopulation (PTCL) im SAP präspezifiziert. Für die zulassungskonforme Subpopulation sALCL (als ein histologischer Subtyp des PTCL) war laut SAP u. a. für den Wirksamkeitsendpunkt OS eine Subgruppenanalyse geplant (mit der gleichen Analysestrategie für die jeweiligen Subgruppen). Neben diesen präspezifizierten Analysen wurde im Modul 4 zusätzlich ein post hoc festgelegter Signifikanztest berichtet, der auf einem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als erklärender Variable adjustiert nach den beiden Faktoren ALK-Status und IPI-Score basiert. Dieser Signifikanztest der adjustierten Analyse wurde im Erstverfahren nicht eingereicht und wird zudem ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben berichtet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für den Signifikanztest nur das Ergebnis des präspezifizierten Log-Rank-Tests berücksichtigt.
- Ähnlich der präspezifizierten Analysestrategie für Gesamtüberleben wurden die Ereignisraten der Endpunkte Rezidivfreies Überleben und Ereignisfreies Überleben mit Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt (95%-Konfidenzintervalle mittels komplementärer Log-log-Transformation); die Schätzung der entsprechenden Hazard Ratios für das Modul 4

erfolgt mittels Cox-Regression. Die statistische Signifikanz wurde im stratifizierten Log-Rank-Test (Stratifizierungsfaktoren ALK-positives sALCL: ja/nein; IPI-Score: 0–1/2–3/4–5) geprüft.

- Für die Analyse des binären Endpunktes CR wurde gemäß SAP der Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test (unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren) verwendet. Die absoluten Differenzen (inklusive 95%-Konfidenzintervall, berechnet nach der Clopper-Pearson-Methode) wurden ebenfalls dargestellt. Eine a priori festgelegte Analyse der CR innerhalb der Studienteilnehmenden mit B-Symptomatik zu Baseline konnte nicht identifiziert werden. Die Analyse erfolgt analog zur CR-Analyse für die gesamte Population. Zusätzlich zu der a priori geplanten und im Studienbericht dargestellten Auswertung der Endpunkte berechnete der pU im Dossier für alle diskreten Variablen Odds Ratios, Risk Ratios und Risikodifferenzen sowie die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle und p-Werte.
- Für die EQ-5D-VAS, EORTC QLQ-C30 und FACT/GOG-Ntx war im SAP a priori lediglich eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse geplant, optional wurde die Möglichkeit zusätzlicher statistischer Modellierungen beschrieben. Für das Modul 4 erfolgte eine MMRM-Analyse vom Erhalt der ersten Dosis Studienmedikation bis zum Behandlungsende (EoT) und bis zum Beobachtungsende. Die Ergebnisse werden über den gesamten Messzeitraum als adjustierte Mittelwertdifferenz (least squares mean difference) mit 95%-Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt. Im Erstverfahren wurden vom pU zusätzlich Responderanalysen für die Endpunkte EQ-5D-VAS und EORTC QLQ-C30 eingereicht, die in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wurden. Der pU hat diese Responderanalysen im vorliegenden Verfahren nicht erneut eingereicht.
- Gemäß SAP sollten alle TEAE deskriptiv dargestellt werden. Zusätzlich wurden die Ergebnisse der UE im Modul 4 als Odds Ratio, Risikodifferenz und Relatives Risiko mit 95%-Konfidenzintervallen (95%-KI) präsentiert. P-Werte wurden mittels Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test berechnet.

Sensitivitätsanalysen

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

Subgruppenanalysen für das Dossier

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

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

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

Umgang mit fehlenden Werten

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

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

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

Bei den PRO wird für die Auswertung und den Umgang mit fehlenden Werten auf die jeweiligen Manuals des EQ-5D, EORTC QLQ-C30 und FACT/GOG-Ntx verwiesen. Für die MMRM-Analysen wurden fehlende Werte unter der Missing-at-random-Annahme geschätzt.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 10: Verzerrungspotential der Studie ECHELON-2

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

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

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

³⁾ Eine Entblindung der individuellen Behandlung war nur vorgesehen, wenn eine Krankheitsprogression eintrat und der Patient oder die Patientin dies verlangte, zum Studienabschluss (Durchführung primäre Analyse) und in Notfallsituationen, in denen die Weiterbehandlung von dem Wissen um die Gruppenteilung der Testperson abhängig ist. Im letzten Fall sollte nur die Studienleitung und nicht das weitere Studienpersonal entblindet werden. Angaben zu den während der Studie erfolgten Entblindungen liegen nicht vor. Im Stellungnahmeverfahren des Erstverfahrens stellte der pU zudem klar, dass eine Entblindung nach der primären Analyse nur für den Sponsor erfolgte, Patientinnen und Patienten sowie behandelnde Ärztinnen und Ärzte blieben auch nach der primären Analyse verblindet.

⁴⁾ Die Diagnosestellung für die zulassungskonforme sALCL-Subpopulation, die für die Analyse der Endpunkte herangezogen wurde, erfolgte lokal durch das jeweilige Studienzentrum. Präspezifiziert sollte PFS als sekundärer Endpunkt in der zentral diagnostizierten sALCL-Population analysiert werden. Die Abweichungen sind jedoch gering (siehe Tabelle 8).

⁵⁾ Bei der betrachteten zulassungskonformen Population der Studie handelt es sich um eine Subgruppe der Studie ECHELON-2. Lediglich sALCL-ALK-positiv war ein Stratifizierungsmerkmal bei der Randomisierung. Eine Ungleichverteilung von nicht gemessenen bzw. unbekanntem Confoundern zwischen den Behandlungsgruppen bei Betrachtung der Subgruppe sALCL kann nicht ausgeschlossen werden. Die Baseline-Charakteristika in der sALCL-Subpopulation waren im Wesentlichen ausgeglichen zwischen den Studienarmen.

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

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ECHELON-2

| Endpunkt | Verblindung adäquat | ITT adäquat | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte | Verzerrungspotential |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------|
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtüberleben | Ja | Ja | Nein | Unklar ¹⁾ | Unklar |
| Gesamtüberleben (Datenschnitt 05.11.2020) | Ja ²⁾ | Ja | Nein | Unklar ¹⁾ | Unklar |
| Morbidität | | | | | |
| Vollständige Remission; Personen mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn | Ja | Nein ³⁾ | Ja ⁴⁾ | Nein ⁵⁾ | Hoch |
| Vollständige Remission ⁶⁾ | Ja | Ja | Nein | Nein | Niedrig |
| Rezidivfreies Überleben | Ja | Nein ⁷⁾ | Ja ⁴⁾ | Ja ¹⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾ | Hoch |
| Rezidivfreies Überleben (Datenschnitt 05.11.2020) | Ja ²⁾ | Nein ⁷⁾ | Ja ⁴⁾ | Ja ¹⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾ | Hoch |
| EFS | Ja | Ja | Ja ⁴⁾ | Ja ¹⁾ | Hoch |
| EFS (Datenschnitt 05.11.2020) | Ja ²⁾ | Ja | Ja ⁴⁾ | Ja ¹⁾¹¹⁾ | Hoch |
| EQ-5D-VAS zu EoT | Ja | Ja | Nein | Ja ¹²⁾ | Hoch |
| EORTC QLQ-C30 zu EoT | Ja | Ja | Nein | Ja ¹²⁾¹³⁾ | Hoch |
| FACT/GOG-Ntx zu EoT | Ja | Ja | Nein | Ja ¹²⁾ | Hoch |
| Lebensqualität | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 zu EoT | Ja | Ja | Nein | Ja ¹²⁾¹³⁾ | Hoch |
| Sicherheit | | | | | |
| Unerwünschte Ereignisse | Ja | Ja ¹⁴⁾ | Nein | Nein | Niedrig |

¹⁾ Aufgrund des Einsatzes von Folgetherapien kann der Interventionseffekt auf den Endpunkt nicht zuverlässig geschätzt werden. Aussagekräftige Daten zu den Folgetherapien liegen für die zulassungskonforme Subpopulation nur für den Datenschnitt der primären Analyse vom 15.08.2018 vor. In der zulassungskonformen ITT-Subpopulation erhielten in der Interventionsgruppe 23 % eine antineoplastische Folgetherapie und 30 % eine konsolidierende Folgetherapie, während dies auf 36 % bzw. 15 % der Kontrollgruppe zutraf. Dabei kam Brentuximab Vedotin bei 10 % der Interventions- und 23 % der Kontrollgruppe als Folgetherapie zum Einsatz.

²⁾ Nach Abschluss der primären Analyse war eine Entblindung des Sponsors vorgesehen (laut Angaben des pU wurden Patientinnen und Patienten sowie behandelnde Ärztinnen und Ärzte nicht entblindet).

³⁾ Aufbruch der Randomisierung durch Betrachtung der Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn eine B-Symptomatik aufgewiesen haben. Dies traf lediglich auf 27 % der Interventionsgruppe bzw. 35 % der Kontrollgruppe der zulassungskonformen Subpopulation zu.

⁴⁾ Post hoc definierter Endpunkt.

⁵⁾ Die Diagnostik der B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn und im Studienverlauf erfolgte durch das Prüfpersonal. Eindeutige Informationen zur Erfassung der B-Symptomatik (arzteingeschätzt oder patientenberichtet) und auf welchen Zeitraum sich die Symptome beziehen, liegen nicht vor.

- 6) Ergänzend dargestellt.
- 7) Aufbruch der Randomisierung durch Betrachtung der Patientinnen und Patienten, die eine CR erreicht haben.
- 8) Keine Angaben zu den detaillierten Zensierungsgründen in der zulassungskonformen Subpopulation.
- 9) Bewertung der CR zum Ende der Studienmedikation, jedoch vor dem potentiellen Erhalt einer konsolidierenden SZT.
- 10) Messung des Rezidivfreien Überlebens ab EoT. Bei Personen mit einer erreichten CR zu einem frühen Zeitpunkt (z. B. Restaging zu Zyklus 4) ging die Zeit bis zum Ende der Behandlung, in der diese Personen bereits in CR waren, nicht mit in die Analyse ein.
- 11) Zu den Datenschnitten vom 25.09.2019 und vom 05.11.2020 erfolgte die Tumor-Beurteilung ausschließlich durch lokales Prüfpersonal, da eine zentrale Bewertung nur bis zum Datenschnitt der primären Analyse vom 15.08.2018 vorgesehen war. Laut Studienprotokoll Version 5 vom 15.05.2018 sollte nach Abschluss der primären Analyse keine weitere Lymphom-Beurteilung (CT und Lymphom-Bewertung) in der Nachbeobachtung erfolgen. Auch nicht bei Personen, die bis zu diesem Zeitpunkt keine Progression erlitten haben. In einem weiteren Amendment 5 zum Studienprotokoll vom 12.12.2018 wurde festgelegt, dass nach dem Zeitpunkt der primären Analyse Studienteilnehmende, die bisher keine Progression erlitten haben, weiterhin nach den Maßgaben der lokalen Studienzentren mit bildgebenden Methoden untersucht werden sollten. Im Falle eines Progresses sollte dies protokolliert werden. Das Amendment 5 wurde mit zeitlichem Verzug zum Datenschnitt der primären Analyse implementiert. In der Zwischenzeit auftretende Ereignisse wurden laut Angaben des pU retrospektiv erfasst. Daher ist fraglich, ob und wie umfangreich und vollständig die Erfassung des Lymphom-Status bei den weiteren Nachbeobachtungs-Visiten durchgeführt wurde.
- 12) Geringe Rücklaufquote in Bezug auf alle Personen, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren, zu den Erhebungen an Behandlungszyklus 7 und 8, da nur ca. 21 % aller Testpersonen im jeweiligen Behandlungsarm 7 oder 8 Behandlungszyklen erhielten. Da die Anteile weitgehend vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen sind und es sich dabei nicht um fehlende Daten im eigentlichen Sinne handelt, wird nicht von einem gesteigerten Verzerrungspotential ausgegangen. Dennoch zeigt sich ein Absinken der Rückläufe auch zu weiteren Zeitpunkten vor EoT auf ungefähr 80 % in der Kontrollgruppe bei Unterschieden zwischen den Rücklaufquoten von mehr als 10 Prozentpunkten zwischen den Behandlungsarmen.
- 13) Erst im Amendment 3 vom 05.03.2015 wurde ein Passus gestrichen, der eine Erhebung des EORTC QLQ-C30 zu EoT nur vorsah, falls die Testperson bis zu diesem Zeitpunkt keine Progression erlitt. Wie viele Personen zu diesem Zeitpunkt bereits in die Studie eingeschlossen waren bzw. aufgrund einer Progression den Fragebogen zu EoT nicht ausfüllten, ist nicht bekannt. Zudem war während der Nachbeobachtung eine weitere Erhebung des Fragebogens im Fall einer Progression nicht weiter vorgesehen. Eine informative Zensierung kann hier nicht ausgeschlossen werden.
- 14) Auswertung in der zulassungskonformen Sicherheitspopulation.

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

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

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

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Insgesamt 601 Personen wurden auf einen möglichen Studieneinschluss hin geprüft, wovon 452 eingeschlossen und randomisiert wurden. Hauptgrund für einen nicht erfolgten Studieneinschluss war, dass die Einschlusskriterien nicht erfüllt wurden. 449 Teilnehmende erhielten letztendlich die Studienmedikation. Die Gründe für den Nicht-Erhalt der Studienmedikation waren keine Teilnahme aufgrund des Wunsches der Patientin bzw. des Patienten (n = 1), Tod vor der Behandlung (n = 1) und Nicht-Erfüllung der Einschlusskriterien (n = 1).

In Tabelle 12 sind die allgemeinen Angaben der Studie ECHELON-2 bezogen auf die gesamte Studienpopulation sowie die zulassungskonforme sALCL-Subgruppe abgebildet. 72 % der A+CHP-Gruppe und 68 % der CHOP-Gruppe wiesen ein sALCL gemäß lokaler Beurteilung auf. Die Randomisierung erfolgte unter anderem stratifiziert für sALCL-ALK-positive Patientinnen und Patienten. In der sALCL-Subgruppe sind mehr Behandlungsabbrüche aufgrund einer Krankheitsprogression als in der Kontrollgruppe (3 % vs. 12 %) zu verzeichnen. Insgesamt haben 106 von 162 (65 %) randomisierten Teilnehmenden der sALCL-Subgruppe aus dem A+CHP-Arm und 91 von 154 (59 %) aus dem CHOP-Arm die Studie gemäß Prüfplan abgeschlossen. Bis zum Studienende haben im A+CHP-Arm 56 Teilnehmende (davon 39 verstorben) und im CHOP-Arm 63 Teilnehmende (davon 49 verstorben) die Studie vorzeitig abgebrochen. Die mediane Nachbeobachtungsdauer (gemäß Analyse zum Gesamtüberleben) lag im A+CHP-Arm bei 64,4 (95%-Konfidenzintervall: [61,2; 67,4]) und im CHOP-Arm bei 65,3 Monaten (95%-Konfidenzintervall: [61,2; 69,5]).

Tabelle 12: Allgemeine Angaben der Studie ECHELON-2 und der zulassungskonformen Subgruppe

| Studie ECHELON-2 | Gesamtpopulation | | Subgruppe sALCL ¹⁾ | |
|-------------------------------------------------------------|------------------|---------------|-------------------------------|---------------|
| | A+CHP n (%) | CHOP n (%) | A+CHP n (%) | CHOP n (%) |
| Randomisiert | 226 (100) | 226 (100) | 162 (100) | 154 (100) |
| Sicherheitspopulation | 223 (99) | 226 (100) | 160 (99) | 154 (100) |
| Diagnose der Tumor-Entität gemäß lokaler Beurteilung, n (%) | | | | |
| sALCL | 162 (72) | 154 (68) | 162 (100) | 154 (100) |
| ALK-positiv | 49 (22) | 49 (22) | 49 (30) | 49 (32) |
| ALK-negativ | 113 (50) | 105 (46) | 113 (70) | 105 (68) |
| PTCL-NOS | 29 (13) | 43 (19) | 0 | 0 |
| AITL | 30 (13) | 24 (11) | 0 | 0 |
| ATLL | 4 (2) | 3 (1) | 0 | 0 |
| EATL | 1 (0) | 2 (1) | 0 | 0 |
| Beendigung der Einnahme der Studienmedikation | | | | |
| Behandlung abgeschlossen | 192 (85) | 178 (79) | 142 (88) | 114 (74) |
| Aufgrund von UE | 15 (7) | 15 (7) | 6 (4) | 14 (9) |
| Krankheitsprogression | 7 (3) | 26 (12) | 5 (3) | 19 (12) |

| Studie ECHELON-2 | Gesamtpopulation | | Subgruppe sALCL ¹⁾ | |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------------|----------------------|
| | A+CHP n (%) | CHOP n (%) | A+CHP n (%) | CHOP n (%) |
| Entscheidung des Arztes / der Ärztin | 5 (2) | 2 (1) | 3 (2) | 2 (1) |
| Wunsch der Testperson | 4 (2) | 3 (1) | 4 (2) | 3 (2) |
| Andere ⁵⁾ | 0 | 2 (1) | 0 | 2 (1) |
| Abbruch der Studie zur primären Analyse | | | | |
| Rückzug der Einverständniserklärung | 16 (7) | 10 (4) | 10 (6) | 5 (3) |
| Lost to Follow-up | 0 | 4 (2) | 0 | 3 (2) |
| Tod | 51 (23) | 73 (32) | 29 (18) | 44 (29) |
| Andere ²⁾ | 2 (1) | 0 | 2 (1) | 0 |
| Teilnahme an Follow-up-Visiten ³⁾ | 194 (86) | 185 (82) | k. A. | k. A. |
| Teilnahme an Langzeitnachbeobachtung ⁴⁾ | 157 (69) | 139 (62) | 121 (75) | 102 (66) |
| Mediane OS-Beobachtungsdauer (Monate) ⁴⁾ [95%-KI] | 41,9 [38,5; 44,0] | 42,2 [39,6; 44,4] | 38,5 [35,5; 41,9] | 41,0 [36,2; 44,0] |
| Studie gemäß Prüfplan durch Sponsor beendet ⁶⁾ | 131 (58) | 116 (51) | 106 (65) | 91 (59) |
| Abbruch der Studie zur finalen Analyse ⁶⁾ | | | | |
| Rückzug der Einverständniserklärung | 22 (10) | 16 (7) | 13 (8) | 10 (6) |
| Lost to Follow-up | 3 (1) | 5 (2) | 2 (1) | 4 (3) |
| Tod | 68 (30) | 89 (39) | 39 (24) | 49 (32) |
| Andere ²⁾ | 2 (1) | 0 | 2 (1) | 0 |
| Mediane OS-Beobachtungsdauer (Monate) ⁶⁾ [95%-KI] | 66,8 [63,8; 69,4] | 66,8 [62,3; 70,0] | 64,4 [61,2; 67,4] | 65,3 [61,2; 69,5] |

¹⁾ ITT-Population der zulassungskonformen Subpopulation gemäß lokaler sALCL-Diagnose.

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

³⁾ Visiten ab EoT-Visite, Personen mit mindestens einer Follow-up-Visite.

⁴⁾ Datenschnitt vom 15.08.2018.

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

⁶⁾ Datenschnitt vom 05.11.2020.

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

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

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

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie ECHELON-2; zulassungskonforme Subpopulation sALCL

| Studie ECHELON-2 | A+CHP N = 162 ¹⁾ | CHOP N = 154 ¹⁾ |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| <i>Alter (Jahre)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max) | 52,5 (15,29) 55,0 (18; 85) | 51,5 (15,91) 54,0 (18; 83) |
| <i>Altersgruppe, n (%)</i> < 65 Jahre ≥ 65 Jahre | 124 (77) 38 (23) | 118 (77) 36 (23) |
| <i>Geschlecht, n (%)</i> Männlich Weiblich | 95 (59) 67 (41) | 110 (71) 44 (29) |
| <i>Ethnie, n (%)</i> Weiß Asiatisch Farbig Andere Unbekannt | 101 (62) 28 (17) 8 (5) 2 (1) 23 (14) | 96 (62) 36 (23) 6 (4) 2 (1) 14 (9) |
| <i>Region, n (%)</i> Europa Deutschland Nordamerika Andere | 76 (47) 14 (9) 48 (30) 38 (23) | 71 (46) 11 (7) 42 (27) 41 (27) |
| <i>Gewicht (kg), n</i> Mittelwert (SD) Median (min; max) | 160 75,4 (21,83) 73 (34; 196) | 154 75,5 (19,42) 72,6 (40; 138) |
| <i>EKG, n (%)</i> Normal Abnormal klinisch signifikant | 111 (69) 46 (28) 1 (< 1) | 98 (64) 50 (32) 1 (< 1) |
| <i>Begleitende Therapie zu Studienbeginn, n (%)</i> | k. A. | k. A. |
| <i>Diagnose gemäß lokaler Beurteilung, n (%)²⁾</i> sALCL ALK-positiv ALK-negativ | 162 (100) 49 (30) 113 (70) | 154 (100) 49 (32) 105 (68) |
| <i>ECOG Performance Status, n (%)</i> 0 1 2 | 58 (36) 62 (38) 41 (25) | 53 (34) 61 (40) 40 (26) |
| <i>IPI-Score, n (%)³⁾</i> 0 1 2 3 4 5 | 7 (4) 34 (21) 58 (36) 37 (23) 22 (14) 4 (2) | 14 (9) 18 (12) 60 (39) 40 (26) 16 (10) 6 (4) |

| Studie ECHOLON-2 | A+CHP N = 162¹⁾ | CHOP N = 154¹⁾ |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| <i>Krankheitsstadium bei Diagnose, n (%)</i> | | |
| Stadium I | 12 (7) | 7 (5) |
| Stadium II | 22 (14) | 27 (18) |
| Stadium III | 29 (18) | 46 (30) |
| Stadium IV | 99 (61) | 74 (48) |
| <i>Personen mit B-Symptomen zu Baseline, n (%)</i> | 44 (27) | 54 (35) |
| Fieber | 24 (15) | 23 (15) |
| Nachtschweiß | 27 (17) | 40 (26) |
| Gewichtsverlust > 10 % | 13 (8) | 18 (12) |
| <i>Zeit ab Diagnose bis erste Dosis (Monate), n</i> | 159 | 152 |
| MW (SD) | 1,0 (1,56) | 1,1 (0,95) |
| Median (min; max) | 0,8 (0; 19) | 0,9 (0; 10) |
| <i>Personen mit initialer Diagnose eines kutanen ALCL, n (%)</i> | 13 (8) | 4 (3) |
| <i>Extranodale Beteiligung, n (%)</i> | | |
| ≤ 1 Bereich | 94 (58) | 95 (62) |
| > 1 Bereich | 68 (42) | 59 (38) |
| <i>Baseline Knochenmark-Biopsie-Lymphombeteiligung, n (%)</i> | | |
| Ja | 15 (9) | 13 (8) |
| Nein | 147 (91) | 141 (92) |
| <i>HTLV-1 Status, n (%)</i> | | |
| Positiv | 1 (< 1) | 0 |
| Negativ | 158 (98) | 153 (99) |
| <i>CD30+-Zellen gemäß lokaler Beurteilung in %, ⁴⁾</i> | | |
| MW (SD) | 93,0 (13,46) | 92,9 (10,27) |
| Median (min; max) | 100 (10; 100) | 95 (50; 100) |
| <i>Co-Morbiditäten</i> | k. A. | k. A. |

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

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

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

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

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

Datenschnitte

Es liegen Auswertungen zu drei Datenschnitten vor. Der 1. Datenschnitt war präspezifiziert für das PFS beim Erreichen von 238 Ereignissen (Tod, Progress oder antineoplastische Folgetherapie) in der ITT-Population oder im August 2018 und erfolgte letztendlich am 15.08.2018, als insgesamt 219 Ereignisse erreicht waren. Der 2. Datenschnitt war nicht präspezifiziert und erfolgte am 25.09.2019 für das Gesamtüberleben und das PFS auf Anforderung der EMA. Der finale Datenschnitt für die OS-Analyse war etwa zwei Jahre nach der primären Analyse geplant und erfolgte letztendlich am 05.11.2020.

Der pU präsentiert für den 1. Datenschnitt (primäre Analyse) Auswertungen zu allen berücksichtigten Endpunkten, während für den 2. Datenschnitt (von der EMA gefordert) und den finalen Datenschnitt von den berücksichtigten Endpunkten Auswertungen zum Gesamtüberleben, Rezidivfreien Überleben und Ereignisfreien Überleben vorliegen. Die Daten des 2. und des finalen Datenschnitts basieren auf einer lokalen, Prüfpersonal-bewerteten Tumorbeurteilung, wohingegen

im 1. Datenschnitt dafür ein verblindetes Review-Komitee eingesetzt wurde. Nebenwirkungen werden für den 1. Datenschnitt berichtet. Es werden in der Nutzenbewertung die Daten der primären Analyse dargestellt (bei den Endpunkten, die auf einer Tumor-Bewertung basieren, werden ausschließlich die IRF-bewerteten Daten für die primäre Analyse dargestellt) sowie die Daten der finalen Analyse, falls der Erhebungszeitraum über die primäre Analyse hinausging. Für eine Übersicht der Endpunkte und Datenschnitte siehe auch Tabelle 2.

Exposition mit der Studienmedikation

Angaben zur Dauer der Exposition mit der Studienmedikation und der Anzahl der erhaltenen Zyklen in der bewertungsrelevanten Subpopulation liegen nur zum Teil vor. In der Studie ECHELON-2 erhielten die Studienteilnehmenden unter A+CHP durchschnittlich 6,1 Zyklen des Studienmedikaments Brentuximab Vedotin und unter CHOP 5,7 Behandlungszyklen des Studienmedikaments Vincristin. Die Anzahl der Behandlungszyklen unterschied sich somit zwischen den Behandlungsarmen darin, dass weniger Personen der Kontrollgruppe die vorgesehene Anzahl von mindestens 6 Zyklen erhalten hat. Bezogen auf die Gesamtpopulation lag die Expositionsdauer mit 17,8 Wochen im CHOP-Arm leicht unter der des A+CHP-Arms (18,7 Wochen).

Tabelle 14: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie ECHELON-2; zulassungskonforme Sicherheitspopulation sALCL

| Studie ECHELON-2 | A+CHP N = 160 ¹⁾ | CHOP N = 154 ¹⁾ |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
| Dauer der Exposition (Wochen) MW (SD) Median (min; max) | k. A. k. A. | k. A. k. A. |
| Anzahl an Zyklen Brentuximab Vedotin bzw. Placebo MW (SD) Median (min; max) | 6,1 (1,4) 6,0 (1; 8) | k. A. k. A. |
| Anzahl an Zyklen Placebo bzw. Vincristin MW (SD) Median (min; max) | k. A. k. A. | 5,7 (1,8) 6,0 (1; 8) |
| Anzahl an Zyklen Doxorubicin MW (SD) Median (min; max) | 6,1 (1,4) 6,0 (1; 8) | 5,7 (1,8) 6,0 (1; 8) |
| Anzahl an Zyklen Cyclophosphamid MW (SD) Median (min; max) | 6,2 (1,4) 6,0 (1; 8) | 5,7 (1,8) 6,0 (1; 8) |
| Anzahl an Zyklen Prednison ²⁾ MW (SD) Median (min; max) | k. A. k. A. | k. A. k. A. |
| Zu Baseline geplante Anzahl an Behandlungszyklen, n (%) 6 8 | 134 (83) 28 (17) | 120 (78) 34 (22) |
| Anzahl an Zyklen < 6 6 7 8 | 13 (8) 112 (70) 2 (1) 33 (21) | 34 (22) 87 (56) 0 (0) 33 (21) |

| Studie ECHELON-2 | A+CHP N = 160¹⁾ | CHOP N = 154¹⁾ |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Dosisanpassungen Unterbrechung, n (%) Erhöhung, n (%) Reduktion, n (%) | k. A. | k. A. |

¹⁾ Bezogen auf die zulassungskonforme Sicherheitspopulation

²⁾ Prednison (100 mg oral) wurde an den Tagen 1–5 eines Zyklus verabreicht, während die anderen Studienmedikamente nur an Tag 1 verabreicht wurden.

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

Begleitmedikation

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

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

Folgetherapien

Antineoplastische Folgetherapien wurden während der Nachbeobachtung bis zum Studienende oder Tod erhoben und sind in Tabelle 15 für den 1. Datenschnitt (primäre Analyse vom 15.08.2018) dargestellt. Mit 36 % erhielten anteilig mehr Personen des Kontrollarms mindestens eine antineoplastische Folgetherapie verglichen mit der Interventionsgruppe (23 %). Darunter fällt insbesondere Brentuximab Vedotin. Konsolidierende Folgetherapien wurden dagegen deutlich häufiger Patientinnen und Patienten des Interventionsarms verabreicht. Am häufigsten wurden dabei autologe Stammzelltransplantationen durchgeführt: im A+CHP-Arm erhielten 37 (23 %) Teilnehmende eine autologe Stammzelltransplantation, während im CHOP-Arm 20 (13 %) Teilnehmende eine autologe Stammzelltransplantation erhielten. Nicht alle der transplantierten Teilnehmenden hatten eine vollständige Remission zum Behandlungsende; insgesamt wurden nach Angaben des pU auch 7 Teilnehmende mit einem partiellen Ansprechen transplantiert.

Für den finalen Datenschnitt vom 05.11.2020 konnte aus dem Addendum des Studienberichts entnommen werden, dass eine antineoplastische Folgetherapie, die Brentuximab Vedotin enthielt, bei 19 (12 %) bzw. 39 (25 %) Teilnehmenden im A+CHP- bzw. CHOP-Arm angewendet wurde. Weiterhin legt der pU Zusatzauswertungen zu Folgetherapien in der Subpopulation sALCL vor, allerdings ist die Tabelle nicht konsistent zu den eingereichten Daten der Erstbewertung. Unklar ist zudem, auf welchen Zeitraum sich die Daten beziehen. Aus diesen Gründen werden die Daten zur Subpopulation sALCL ergänzend im Anhang dargestellt.

**Tabelle 15: Folgetherapien, Studie ECHELON-2, zulassungskonforme Subpopulation sALCL;
Datenschnitt 15.08.2018**

| Studie ECHELON-2 | A+CHP N = 162¹⁾ | CHOP N = 154¹⁾ |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| <i>Zu Baseline geplante SZT, n (%)</i> | | |
| Ja | 57 (35) | 49 (32) |
| Davon tatsächlich erhalten ²⁾ | 27 (17) | 16 (10) |
| Nein | 105 (65) | 104 (68) |
| Davon dennoch erhalten ²⁾ | 10 (6) | 4 (3) |
| Keine Angabe ²⁾ | 0 | 1 (< 1) |
| <i>Nach Behandlungsende geplante SZT, n (%)</i> | | |
| Ja | 46 (28) | 31 (20) |
| Davon tatsächlich erhalten ²⁾ | 36 (22) | 19 (12) |
| Nein | 108 (67) | 101 (66) |
| Davon dennoch erhalten ²⁾ | 0 | 1 (< 1) |
| Keine Angabe ²⁾ | 8 (5) | 22 (14) |
| Konsolidierende Folgetherapien, n (%) | 48 (30) | 23 (15) |
| Konsolidierende Radiotherapie ³⁾ | 14 (9) | 4 (3) |
| Stammzelltransplantationen | 37 (23) | 20 (13) |
| Autologe Stammzelltransplantation | 37 (23) | 20 (13) |
| Antineoplastische Folgetherapien, n (%) | 37 (23) | 55 (36) |
| Systemische Therapie bei residuärer oder progressiver Erkrankung | 32 (20) | 55 (36) |
| Palliative Bestrahlung | 8 (5) | 5 (3) |
| Systemische Behandlung einer sekundären malignen Erkrankung | 5 (3) | 1 (1) |
| Anzahl an unterschiedlichen antineoplastischen Folgetherapien pro Patient/Patientin ⁴⁾ | n = 37 | n = 55 |
| MW (SD) | 1,2 (0,4) | 1,1 (0,3) |
| Median (min; max) | 1,0 (1; 2) | 1,0 (1; 2) |
| Antineoplastische Folgetherapien nach Arzneimitteln, n (%) (mehr als 5 % je Studienarm) | | |
| Brentuximab Vedotin enthaltend, Datenschnitt: 15.08.2018 | 17 (10) | 36 (23) |
| Brentuximab Vedotin enthaltend, Datenschnitt: 05.11.2020 | 19 (12) | 39 (25) |

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

²⁾ Eigene Berechnung.

³⁾ Personen, die eine konditionierende Ganzkörperbestrahlung in Bezug auf eine SZT erhielten, ausgeschlossen.

⁴⁾ Es wurde insgesamt zwischen 6 unterschiedlichen Arten von Folgetherapien unterschieden: systemische Therapie bei residuärer oder progressiver Erkrankung, palliative Bestrahlung, systemische Behandlung einer sekundären malignen Erkrankung, konsolidierende Radiotherapie, konsolidierende SZT und Chemotherapie für die Mobilisierung von Stammzellen.

Abkürzungen: A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; sALCL: systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; SD: Standardabweichung; SZT: Stammzelltransplantation.

3.2 Mortalität

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind für die bewertungsrelevante Subpopulation in Tabelle 16 abgebildet. Insgesamt traten numerisch mehr Todesfälle im CHOP-Arm während der Studie auf. Während der Unterschied zum primären Datenschnitt statistisch signifikant war (Hazard Ratio: 0,54 [0,34; 0,87]; p = 0,0096), war der Unterschied zum finalen Datenschnitt in der präspezifizierten Analyse (stratifizierter Log-Rank-Test) nicht mehr signifikant (Hazard Ratio: 0,66 [0,43; 1,01]; p = 0,053).

Subgruppenanalysen spezifisch für die zulassungskonforme Subpopulation konnten nicht identifiziert werden. Auf Gesamtstudienoberfläche wurden jedoch die beiden Subgruppen ALK+ sALCL (Datenschnitt 15.08.2018: HR 0,38; 95%-KI [0,12; 1,22]; Datenschnitt 05.11.2020: HR 0,48; 95%-KI [0,16; 1,40]) und ALK- sALCL (Datenschnitt 15.08.2018: HR 0,58; 95%-KI [0,35; 0,98]; Datenschnitt 05.11.2020: HR 0,71; 95%-KI [0,44; 1,12]) untersucht, wobei sich gleichgerichtete Effekte zeigten. Interaktionstests wurden nicht durchgeführt.

Tabelle 16: Gesamtüberleben; zulassungskonforme Subpopulation der Studie ECHELON-2

| Studie ECHELON-2 Subgruppe Personen mit sALCL | A+CHP N = 162¹⁾ | CHOP N = 154¹⁾ |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|
| Gesamtüberleben (Datenschnitt: 15.08.2018) | | |
| Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben ²⁾ , Monate Median [95%-KI] ²⁾ | 38,5 [35,5; 41,9] | 41,0 [36,2; 44,0] |
| Verstorben, n (%) | 29 (18) | 44 (29) |
| Zensiert, n (%) | 133 (82) | 110 (71) |
| Rückzug der Einverständniserklärung | 10 (6) | 5 (3) |
| Lost to Follow-up | 0 | 3 (2) |
| Teilnahme an Langzeitnachbeobachtung | 121 (75) | 102 (66) |
| Andere ⁴⁾ | 2 (1) | 0 |
| <i>Überlebenszeit, Monate</i> Median [95%-KI] min; max | n. e. [n. e.; n. e.] 0,0; 60,1 | n. e. [n. e.; n. e.] 0,1; 60,7 |
| Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ³⁾ | 0,54 [0,34; 0,87]; 0,0096 ⁵⁾ | |
| Gesamtüberleben (Datenschnitt: 05.11.2020) | | |
| Beobachtungsdauer für Gesamtüberleben ²⁾ , Monate Median [95%-KI] ²⁾ | 64,4 [61,2; 67,4] | 65,3 [61,2; 69,5] |
| Verstorben, n (%) | 39 (24) | 49 (32) |
| Zensiert, n (%) | 123 (76) | 105 (68) |
| Rückzug der Einverständniserklärung | 13 (8) | 10 (6) |
| Lost to Follow-up | 2 (1) | 4 (2) |
| Studie durch Sponsor beendet | 106 (65) | 91 (56) |
| Andere ⁴⁾ | 2 (1) | 0 |
| <i>Überlebenszeit, Monate</i> Median [95%-KI] min; max | n. e. [n. e.; n. e.] 0,0; 86,5 | n. e. [n. e.; n. e.] 0,1; 86,0 |
| Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ³⁾ | 0,66 [0,43; 1,01]; 0,053 ⁵⁾ | |

¹⁾ ITT-Population der zulassungskonformen Subpopulation (zulassungskonforme Population).

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

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

⁴⁾ Einschlusskriterien trafen nicht zu, keine Studienmedikation erhalten, von Studie ausgeschlossen. Korrektur der Diagnose.

⁵⁾ Neben dem Signifikanzwert des stratifizierten Log-Rank-Tests stellt der pU im Modul 4 auch einen post hoc berechneten Signifikanztest dar, der auf einem Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als erklärender Variable adjustiert nach den beiden Faktoren ALK-Status und IPI-Score basiert (siehe auch Abschnitt 2.4). Zum Datenschnitt vom 15.08.2018 beträgt der p-Wert 0,0103 und zum Datenschnitt vom 05.11.2020 beträgt der p-Wert 0,049.

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

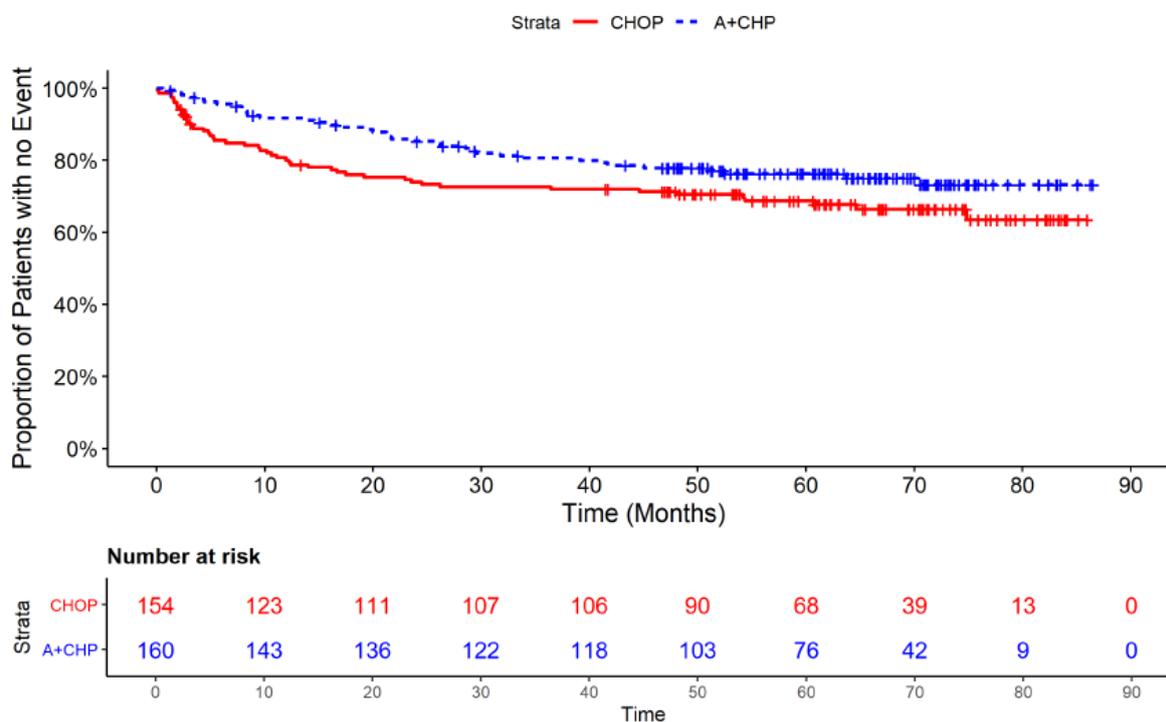


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben, zulassungskonforme Subpopulation der Studie ECHELON-2; Datenschnitt 05.11.2020

3.3 Morbidität

Vollständige Remission (CR)

Die Ergebnisse zum Endpunkt Vollständige Remission sind für die bewertungsrelevante Subgruppe in Tabelle 17 abgebildet. Personen der Interventionsgruppe erreichten zum Behandlungsende häufiger eine CR im Vergleich zu Personen der Kontrollgruppe. Dieser Effekt war jedoch lediglich in der ergänzend dargestellten gesamten zulassungskonformen Subpopulation statistisch signifikant (RR: 1,36 [95%-KI 1,14; 1,61]; $p = 0,0004$). Für Personen mit B-Symptomatik zu Baseline (mit mindestens einem der drei Symptome Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust $> 10\%$) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Subgruppenanalysen wurden auf Gesamtstudienebene lediglich für die Differenz der Remissionsraten dargestellt und nicht für das RR. Zwischen den Subgruppen ALK+ und ALK- zeigen sich keine relevanten Unterschiede. Interaktionstests wurden nicht durchgeführt. Der Datenschnitt der primären Analyse repräsentiert bereits die finale Datenlage für diesen Endpunkt, da alle Teilnehmenden bereits zum Zeitpunkt der primären Analyse über das geplante Behandlungsende hinaus beobachtet wurden.

Tabelle 17: Vollständige Remission gemäß IRF; zulassungskonforme Subpopulation der Studie ECHELON-2, Datenschnitt 15.08.2018

| Studie ECHELON-2 CR am Ende der randomisierten Studienmedikation (EoT) | A+CHP N = 162 ¹⁾ | CHOP N = 154 ¹⁾ |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Subgruppe Personen mit sALCL³⁾ | | |
| Patientinnen und Patienten mit CR, n (%) | 115 (71) | 82 (53) |
| Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾ | 1,36 [1,14; 1,61]; 0,0004 | |
| Subgruppe Personen mit sALCL und B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn, (N (%)) | | |
| Patientinnen und Patienten mit CR, n (%) | 31 (70) | 29 (54) |
| Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾ | 1,29 [0,94; 1,76]; 0,1202 | |

¹⁾ Zulassungskonforme ITT-Subpopulation (Personen mit sALCL).

²⁾ Personen der zulassungskonformen ITT-Subpopulation, mit B-Symptomatik zu Baseline (mit mindestens einem der drei Symptome Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust > 10 %).

³⁾ Ergänzend dargestellter Endpunkt.

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

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

Rezidivfreies Überleben

Nachfolgend sind in Tabelle 18 die Ergebnisse zum Endpunkt Rezidivfreies Überleben für die Personen der bewertungsrelevanten Subpopulation aufgeführt, die zum Behandlungsende eine CR erreicht haben. Dabei bezieht sich die primäre Analyse vom 15.08.2018 auf die Bewertung durch das IRF und die finale Analyse vom 05.11.2020 auf die Beurteilung durch das lokale Prüfungspersonal, was leicht abweichende Bezugspopulationen zur Folge hat. In der späteren Analyse traten nur geringfügig mehr Ereignisse in beiden Studienarmen auf und es zeigten sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Für den finalen Datenschnitt lagen die Zensierungsgründe vor: Während die meisten Zensierungen durch die Beendigung der Studie erfolgten (A+CHP: 76 (62 %), CHOP: 58 (48 %)), wurden im A+CHP-Arm 12 (10 %) und im CHOP-Arm 4 (5 %) Teilnehmende durch Rückzug der Einverständniserklärung oder Lost to Follow-up zensiert.

Tabelle 18: Rezidivfreies Überleben; Personen der zulassungskonformen Subpopulation mit CR zu Behandlungsende der Studie ECHELON-2

| Studie ECHELON-2 Personen mit sALCL und CR durch IRF ¹⁾ | A+CHP N = 115 | CHOP N = 82 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Rezidivfreies Überleben durch IRF (Datenschnitt: 15.08.2018) | | |
| Beobachtungsdauer für Rezidivfreies Überleben ²⁾ , Monate Median [95%-KI] ²⁾ | 35,5 [30,9; 37,8] | 38,0 [33,7; 40,2] |
| Ereignisse, n (%) | 28 (24) | 23 (28) |
| Progression | 24 (21) | 22 (27) |
| Verstorben | 4 (3) | 1 (1) |

| Studie ECHELON-2 Personen mit sALCL und CR durch IRF¹⁾ | A+CHP N = 115 | CHOP N = 82 |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------|
| Zensiert, n (%) | 87 (76) | 59 (72) |
| Zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung noch am Leben bzw. ohne Rezidiv ³⁾ | 87 (76) | 59 (72) |
| <i>Rezidivfreie Überlebenszeit, Monate</i> | | |
| Median [95%-KI] | n. e. [50,9; n. e.] | n. e. [n. e.; n. e.] |
| min; max | 0,1; 54,7 | 0,1; 56,1 |
| Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾ | 0,91 [0,52; 1,59]; 0,7320 | |
| Studie ECHELON-2 Personen mit sALCL und CR durch Prüfpersonal¹⁾ | A+CHP N = 122 | CHOP N = 88 |
| Rezidivfreies Überleben durch Prüfpersonal (Datenschnitt: 05.11.2020) | | |
| Beobachtungsdauer für Rezidivfreies Überleben ²⁾ , Monate | | |
| Median [95%-KI] ²⁾ | 61,5 [56,8; 64,7] | 63,9 [57,9; 66,8] |
| Ereignisse, n (%) | 34 (28) | 26 (30) |
| Progression | 29 (24) | 23 (26) |
| Verstorben | 5 (4) | 3 (3) |
| Zensiert, n (%) | 88 (72) | 62 (70) |
| Rückzug der Einverständniserklärung | 10 (8) | 3 (2) |
| Lost to Follow-up | 2 (2) | 1 (1) |
| Studie durch Sponsor beendet | 76 (62) | 58 (48) |
| <i>Rezidivfreie Überlebenszeit, Monate</i> | | |
| Median [95%-KI] | n. e. [n. e.; n. e.] | n. e. [59,6; n. e.] |
| min; max | 0,9; 82,3 | 0,0; 83,4 |
| Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾ | 0,92 [0,55; 1,54]; 0,7573 | |

¹⁾ Bezogen auf die ITT-Population der zulassungskonformen Subpopulation.

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

³⁾ Eine Zensierung erfolgte ausschließlich bei Personen, die zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung noch am Leben waren. Detaillierte Gründe (z. B. durch Lost to Follow-up oder Rückzug der Einverständniserklärung) wurden bei diesem Datenschnitt nicht gesondert dargestellt.

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

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

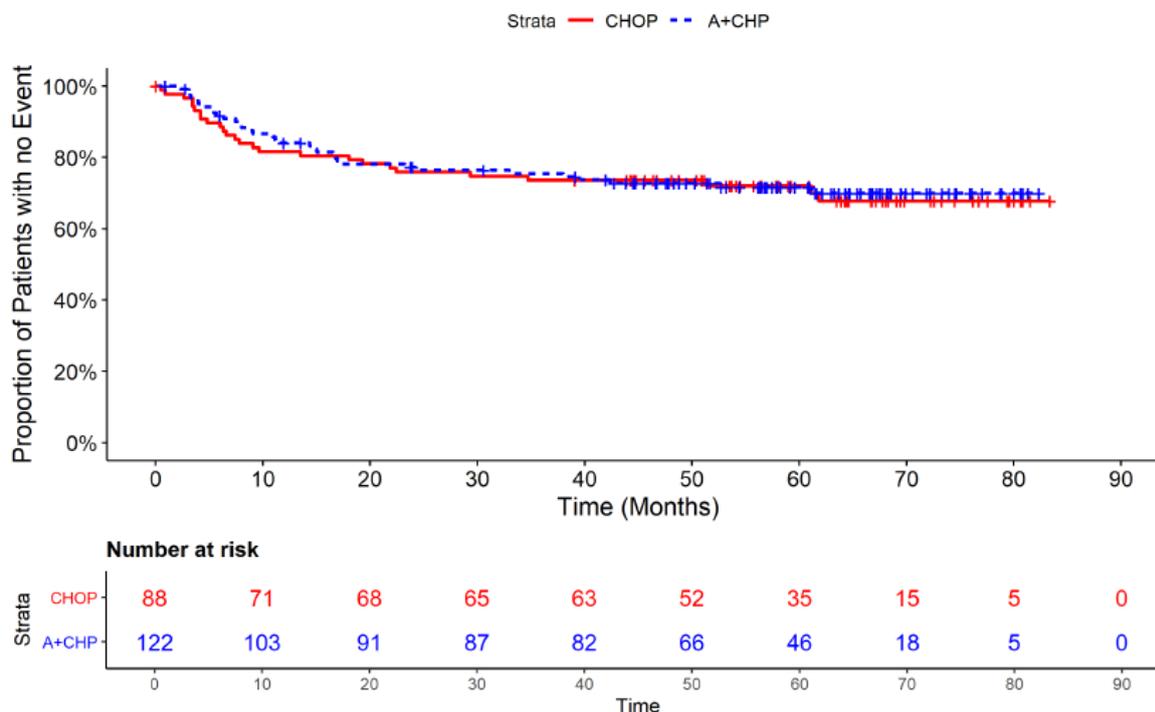


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für Rezidivfreies Überleben, zulassungskonforme Subpopulation mit CR zu Behandlungsende der Studie ECHELON-2; Datenschnitt 05.11.2020

Ereignisfreies Überleben

Der post hoc definierte Endpunkt EFS basiert auf einer Tumor-Beurteilung. Das IRF hat die Tumor-Bewertung nur bis zur primären Analyse (Datenschnitt vom 15.08.2018) durchgeführt, sodass für alle späteren Datenschnitte (inklusive des finalen Datenschnitts vom 05.11.2020) ausschließlich die Tumor-Beurteilung durch das lokale Prüfpersonal vorliegt. Todesfälle, Krankheitsprogressionen, Rezidive nach Erreichen einer CR sowie kein Erreichen einer CR am Behandlungsende wurden als Ereignisse definiert. Wie Tabelle 19 zu entnehmen ist, lag die Beobachtungsdauer zum Zeitpunkt der finalen Analyse im Kontrollarm mit 48 Monaten über der des Interventionsarms (43 Monate). In beiden Studienarmen wurden zum späteren Datenschnitt (finale Analyse) weniger Ereignisse dokumentiert als zum primären Datenschnitt. Ursächlich dafür ist die unterschiedliche Tumor-Beurteilung zwischen IRF und lokalem Prüfpersonal. Entsprechend mehr Zensierungen sind im finalen Datenschnitt zu verzeichnen. Im finalen Datenschnitt war der häufigste Grund einer Zensierung die Beendigung der Studie (A+CHP: 76 (47 %), CHOP: 58 (36 %)); darüber hinaus wurden durch Verlust des Kontaktes oder der Rücknahme der Einwilligungserklärung im Interventionsarm 12 (7 %) und im Kontrollarm 4 (3 %) Personen zensiert. Der Median der ereignisfreien Zeit im finalen Datenschnitt wurde unter CHOP bereits nach 9 Monaten erreicht, wohingegen dies erst nach 55,7 Monaten im Interventionsarm der Fall war. Das Hazard Ratio war bei beiden Datenschnitten statistisch signifikant zugunsten von Brentuximab Vedotin.

Tabelle 19: Ereignisfreies Überleben; zulassungskonforme Subpopulation der Studie ECHELON-2

| Studie ECHELON-2 Subgruppe Personen mit sALCL; CR durch IRF | A+CHP N = 162 ¹⁾ | CHOP N = 154 ¹⁾ |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Ereignisfreies Überleben durch IRF (Datenschnitt: 15.08.2018)⁴⁾ | | |
| Beobachtungsdauer für das EFS, Monate Median [95%-KI] ²⁾ | 35,9 [29,9; 40,4] | 41,8 [36,0; 42,2] |
| Ereignisse, n (%) | 75 (46) | 95 (62) |
| Progression/Rezidiv | 31 (19) | 43 (28) |
| Verstorben | 7 (4) | 10 (6) |
| Keine CR zu EoT | 37 (23) | 42 (27) |
| Zensiert, n (%) | 87 (54) | 59 (38) |
| Rückzug der Einverständniserklärung | 7 (4) | 2 (1) |
| Lost to Follow-up | 0 | 1 (1) |
| Kein Ereignis beim letzten Kontakt | 80 (49) | 56 (35) |
| <i>Ereignisfreie Zeit, Monate</i> | | |
| Median [95%-KI] | 55,7 [18,0; n. e.] | 7,4 [5,4; 20,8] |
| min; max | 0,0; 60,1 | 0,1; 59,8 |
| Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ³⁾ | 0,61 [0,45; 0,82]; 0,0012 | |
| Ereignisfreies Überleben durch lokales Prüfpersonal (Datenschnitt: 05.11.2020) | | |
| Beobachtungsdauer für EFS, Monate Median [95%-KI] ²⁾ | 42,7 [38,4; 47,9] | 48,3 [42,0; 53,8] |
| Ereignisse, n (%) | 74 (46) | 92 (60) |
| Progression/Rezidiv | 35 (22) | 48 (31) |
| Verstorben | 8 (5) | 12 (8) |
| Keine CR zu EoT | 31 (19) | 32 (21) |
| Zensiert, n (%) | 88 (54) | 62 (40) |
| Rückzug der Einverständniserklärung | 10 (6) | 3 (2) |
| Lost to Follow-up | 2 (1) | 1 (1) |
| Studie durch Sponsor beendet | 76 (47) | 58 (36) |
| <i>Ereignisfreie Zeit, Monate</i> | | |
| Median [95%-KI] | 55,7 [26,2; n. e.] | 9,0 [5,5; 32,0] |
| min; max | 0,0; 72,6 | 0,1; 66,3 |
| Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ³⁾ | 0,63 [0,46; 0,86]; 0,0034 | |

¹⁾ ITT-Population der zulassungskonformen Subpopulation (sALCL-Population).

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

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

⁴⁾ Die Erfassung der EFS-Ereignisse zum Datenschnitt der primären Analyse (15.08.2018) unterscheidet sich von der Analyse des Erstverfahrens. Entgegen der Angaben des pU beim Erstverfahren beruhte die Programmierung der EFS-Analyse auf dem PFS. Im Speziellen wurden dabei Studienteilnehmende ohne CR zu EoT, aber mit folgendem PFS-Ereignis erst zum Zeitpunkt des PFS-Ereignisses gewertet. In der hier dargestellten Analyse wird immer das Erstereignis gewertet, unabhängig davon, ob der betroffene Studienteilnehmende später noch ein PFS-Ereignis hatte oder nicht. Der pU hat dies im vorliegenden Dossier korrigiert.

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

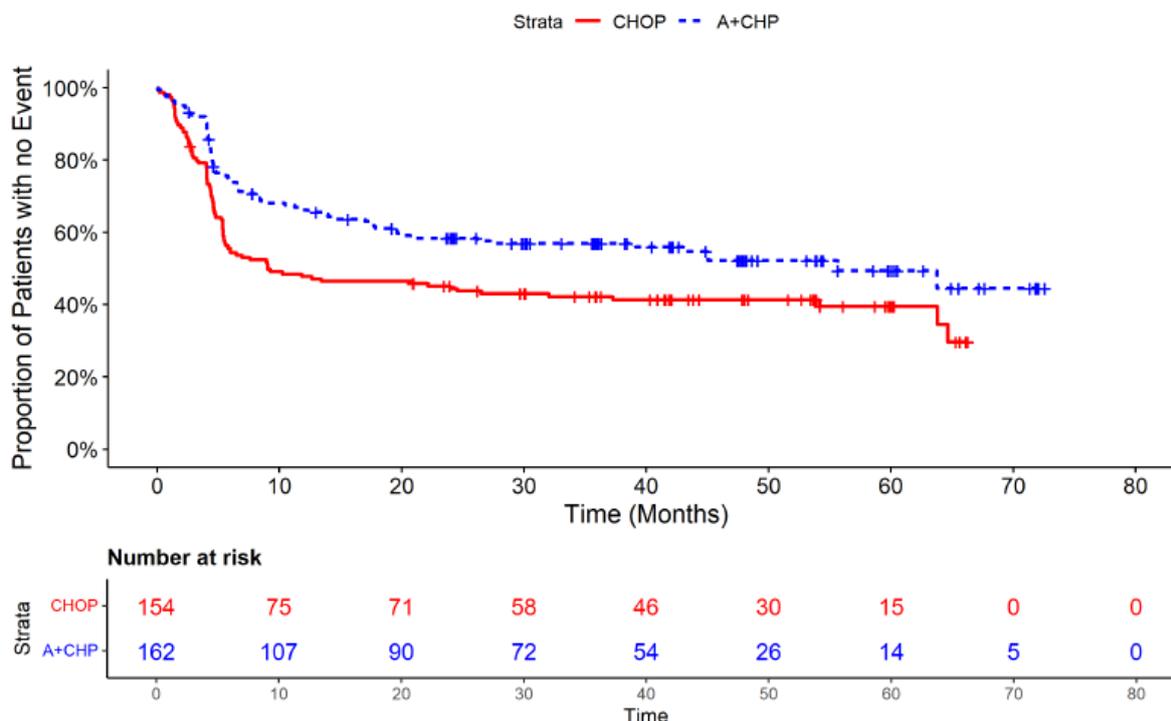


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für EFS bewertet durch lokales Prüfpersonal, zulassungskonforme Subpopulation der Studie ECHELON-2; Datenschnitt 05.11.2020

EQ-5D-VAS

Bis zur Nachbeobachtung einschließlich 9 Monate nach Behandlungsende lagen die Rücklaufquoten, dargestellt in Tabelle 20, für den EQ-5D über 70 % in beiden Behandlungsarmen. In den darauffolgenden Erhebungszeitpunkten sanken die Rücklaufquoten stark ab. Niedrige Rücklaufquoten in Bezug auf alle Personen, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren, sind auch für die Erhebungen zu Beginn des Zyklus 7 und 8 zu verzeichnen. Allerdings erhielten nur ca. 21 % aller Testpersonen im jeweiligen Behandlungsarm 7 oder 8 Behandlungszyklen. Obwohl der EQ-5D auch in der Nachbeobachtung für das Gesamtüberleben alle 6 Monate erhoben werden sollte, liegen keine Auswertungen für den Datenschnitt vom 05.11.2020 vor.

Tabelle 20: Rücklaufquote für die EQ-5D-VAS bezogen auf alle zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Personen; Studie ECHELON-2; Datenschnitt: 15.08.2018

| Studie ECHELON-2 | A+CHP N = 162 | | CHOP N = 154 | |
|------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| | n/N ¹⁾ | % ²⁾ | n/N ¹⁾ | % ²⁾ |
| Zyklus 1 (Behandlungsbeginn) | 155/162 | 95,7 | 149/154 | 96,8 |
| Zyklus 2 | 154/159 | 96,9 | 139/151 | 92,1 |
| Zyklus 3 | 152/159 | 95,6 | 135/148 | 91,2 |
| Zyklus 4 | 149/158 | 94,3 | 130/145 | 89,7 |
| Zyklus 5 | 144/157 | 91,7 | 122/142 | 85,9 |
| Zyklus 6 | 143/157 | 91,1 | 114/141 | 80,9 |
| Zyklus 7 | 35/157 | 22,3 | 32/140 | 22,9 |

| Studie ECHELON-2 | A+CHP N = 162 | | CHOP N = 154 | |
|----------------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| | n/N ¹⁾ | % ²⁾ | n/N ¹⁾ | % ²⁾ |
| Zyklus 8 | 31/157 | 19,7 | 33/140 | 23,6 |
| EoT | 142/157 | 90,4 | 126/140 | 90,0 |
| Nachbeobachtung Monat 9 | 108/150 | 72,0 | 89/126 | 70,6 |
| Nachbeobachtung Monat 12 | 110/148 | 74,3 | 84/126 | 66,7 |
| Nachbeobachtung Monat 15 ³⁾ | 102/147 | 69,4 | 85/125 | 68,0 |

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

²⁾ Rücklaufquote

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

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

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

Tabelle 21: Veränderung in der EQ-5D-VAS in der Studie ECHELON-2; zulassungskonforme ITT-Subpopulation, Datenschnitt: 15.08.2018

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

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

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

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

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

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

⁶⁾ MMRM-Analyse für die Veränderung von Baseline bis EoT.

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

EORTC-QLQ-C30-Symptomskalen

Wie Tabelle 22 zeigt, lagen die Rücklaufquoten bis zum Behandlungsende für den EORTC QLQ-C30 über 70 % in beiden Behandlungsarmen. In den darauffolgenden Erhebungszeitpunkten sanken die Rücklaufquoten deutlich ab. Niedrige Rücklaufquoten in Bezug auf alle Personen, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben waren, sind auch für die Erhebungen zu Beginn des Zyklus 7 und 8 zu verzeichnen. Allerdings erhielten nur ca. 21 % aller Testpersonen im jeweiligen Behandlungsarm 7 oder 8 Behandlungszyklen.

Tabelle 22: Rücklaufquote für den EORTC QLQ-C30 bezogen auf alle zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Personen; Studie ECHELON-2; Datenschnitt: 15.08.2018

| Studie ECHELON-2 | A+CHP N = 162 | | CHOP N = 154 | |
|----------------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| | n/N ¹⁾ | % ²⁾ | n/N ¹⁾ | % ²⁾ |
| Visite | | | | |
| Zyklus 1 (Behandlungsbeginn) | 156/162 | 96,3 | 149/154 | 96,8 |
| Zyklus 2 | 155/159 | 97,5 | 143/151 | 94,7 |
| Zyklus 3 | 153/159 | 96,2 | 136/148 | 91,9 |
| Zyklus 4 | 150/158 | 94,9 | 131/145 | 90,3 |
| Zyklus 5 | 143/157 | 91,1 | 123/142 | 86,6 |
| Zyklus 6 | 145/157 | 92,4 | 117/141 | 83,0 |
| Zyklus 7 | 35/157 | 22,3 | 33/140 | 23,6 |
| Zyklus 8 | 30/157 | 19,1 | 33/140 | 23,6 |
| EoT | 137/157 | 87,3 | 108/140 | 77,1 |
| Nachbeobachtung Monat 9 | 107/150 | 71,3 | 88/126 | 69,8 |
| Nachbeobachtung Monat 12 | 111/148 | 75,0 | 81/126 | 64,3 |
| Nachbeobachtung Monat 15 ³⁾ | 103/147 | 70,1 | 82/125 | 65,5 |

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

²⁾ Rücklaufquote

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

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

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

Tabelle 23: Symptom-Skalen und Symptom-Items des EORTC QLQ-C30; zulassungskonforme ITT-Subpopulation der Studie ECHELON-2; Datenschnitt: 15.08.2018

| Studie ECHELON-2 Subgruppe sALCL | A+CHP N = 162 ¹⁾ | CHOP N = 154 ¹⁾ | Mittelwertdifferenz ²⁾ [95%-KI], p-Wert Hedges' g |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| EORTC QLQ-C30 – Skala Fatigue³⁾ | | | |
| Behandlungsbeginn n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD) | 156 (96,3) 41,52 (30,79) | 151 (98,1) 41,87 (29,04) | -- |
| Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD) | 153 (94,4) -7,9 (18,26) | 146 (94,8) -10,0 (18,40) | 2,13 [-2,03; 6,29]; 0,3153 0,12 [-0,11; 0,34] |
| EORTC QLQ-C30 – Skala Schmerz³⁾ | | | |
| Behandlungsbeginn n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD) | 156 (96,3) 39,42 (32,85) | 151 (98,1) 37,86 (33,27) | -- |
| Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD) | 153 (94,4) -17,8 (18,28) | 146 (94,8) -22,0 (18,44) | 4,21 [0,04; 8,37]; 0,0480 0,23 [0,00; 0,46] |
| EORTC QLQ-C30 – Skala Übelkeit und Erbrechen³⁾ | | | |
| Behandlungsbeginn n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD) | 156 (96,3) 9,40 (20,84) | 151 (98,1) 7,95 (18,34) | -- |
| Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD) | 153 (94,4) -0,2 (8,88) | 146 (94,8) -3,0 (8,96) | 2,77 [0,74; 4,79]; 0,0076 0,31 [0,08; 0,54] |
| EORTC QLQ-C30 – Item Dyspnoe³⁾ | | | |
| Behandlungsbeginn n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD) | 155 (95,7) 19,14 (27,64) | 151 (98,1) 18,32 (26,30) | -- |
| Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD) | 151 (93,2) -3,0 (16,73) | 146 (94,8) -4,1 (16,91) | 1,11 [-2,72; 4,94]; 0,5702 0,07 [-0,16; 0,29] |
| EORTC QLQ-C30 – Item Appetitverlust³⁾ | | | |
| Behandlungsbeginn n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD) | 156 (96,3) 28,21 (32,39) | 151 (98,1) 24,72 (31,38) | -- |
| Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD) | 153 (94,4) -9,0 (19,06) | 146 (94,8) -12,0 (19,23) | 3,03 [-1,33; 7,38]; 0,1729 0,16 [-0,07; 0,38] |
| EORTC QLQ-C30 – Item Schlaflosigkeit³⁾ | | | |
| Behandlungsbeginn n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD) | 156 (96,3) 42,52 (34,62) | 151 (98,1) 39,07 (33,28) | -- |
| Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD) | 152 (93,8) -17,4 (21,83) | 146 (94,8) -16,6 (22,04) | -0,84 [-5,83; 4,16]; 0,7425 -0,04 [-0,27; 0,19] |

| Studie ECHELON-2 Subgruppe sALCL | A+CHP N = 162 ¹⁾ | CHOP N = 154 ¹⁾ | Mittelwertdifferenz ²⁾ [95%-KI], p-Wert Hedges' g |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| EORTC QLQ-C30 – Item Obstipation³⁾ | | | |
| Behandlungsbeginn n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD) | 156 (96,3) 22,22 (31,76) | 149 (96,8) 19,46 (27,43) | -- |
| Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD) | 153 (94,4) -6,7 (16,14) | 144 (93,5) -8,6 (16,26) | 1,91 [-1,78; 5,61]; 0,3101 0,12 [-0,11; 0,35] |
| EORTC QLQ-C30 – Item Diarrhö³⁾ | | | |
| Behandlungsbeginn n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD) | 156 (96,3) 9,83 (23,10) | 150 (97,4) 9,56 (22,96) | -- |
| Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD) | 153 (94,4) 1,1 (12,64) | 145 (94,2) -2,5 (12,73) | 3,64 [0,75; 6,53]; 0,0134 0,29 [0,06; 0,51] |

¹⁾ ITT-Population der Subgruppe sALCL (zulassungskonforme Subpopulation).

²⁾ MMRM-Analyse für die Veränderung von Baseline bis EoT.

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

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

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

FACT/GOG-Ntx

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

Tabelle 24: Rücklaufquote für die FACT/GOG-Ntx bezogen auf alle zum jeweiligen Zeitpunkt noch lebenden Personen; Studie ECHELON-2, Datenschnitt: 15.08.2018

| Studie ECHELON-2 Visite | A+CHP N = 162 | | CHOP N = 154 | |
|------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| | n/N ¹⁾ | % ²⁾ | n/N ¹⁾ | % ²⁾ |
| Zyklus 1 (Behandlungsbeginn) | 155/162 | 95,7 | 151/154 | 98,1 |
| Zyklus 2 | 154/159 | 96,9 | 143/151 | 94,7 |
| Zyklus 3 | 154/159 | 96,9 | 136/148 | 91,9 |
| Zyklus 4 | 150/158 | 94,9 | 131/145 | 90,3 |
| Zyklus 5 | 145/157 | 92,4 | 122/142 | 85,9 |
| Zyklus 6 | 144/157 | 91,7 | 115/141 | 81,6 |
| Zyklus 7 | 34/157 | 21,7 | 33/140 | 23,6 |
| Zyklus 8 | 30/157 | 19,1 | 33/140 | 23,6 |

| Studie ECHELON-2 | A+CHP N = 162 | | CHOP N = 154 | |
|---------------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| | n/N ¹⁾ | % ²⁾ | n/N ¹⁾ | % ²⁾ |
| Visite | | | | |
| EoT | 136/157 | 86,6 | 108/140 | 77,1 |
| Nachbeobachtung Monat 9 ³⁾ | 100/150 | 66,7 | 73/126 | 57,9 |

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

²⁾ Rücklaufquote

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

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

Für die Veränderung im FACT/GOG-Ntx von Behandlungsbeginn bis zum Behandlungsende (EoT) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Tabelle 25: Veränderung in der FACT/GOG-Ntx in der Studie ECHELON-2; zulassungskonforme ITT-Subpopulation, Datenschnitt: 15.08.2018

| Studie ECHELON-2 FACT/GOG-Ntx ¹⁾ | A+CHP N = 162 | CHOP N = 154 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <i>Behandlungsbeginn</i> n (%) ²⁾ MW (SD) | 155 (96) 38,8 (6,2) | 151 (98) 39,4 (5,2) |
| <i>EoT</i> n (%) ²⁾ MW (SD) | 136 (87) 35,4 (8,3) | 108 (77) 38,4 (6,7) |
| <i>Veränderung zu EoT im Vergleich zu Behandlungsbeginn</i> n (%) ³⁾ MW (SD) n (%) ⁴⁾ LS-MW (SE) ⁵⁾⁶⁾ | 134 (83) -3,84 (7,7) 152 (94) -2,1 (4,7) | 108 (70) -1,8 (6,2) 146 (95) -0,9 (4,7) |
| LS-MWD [95%-KI] ⁵⁾⁶⁾ p-Wert | -0,89 [-1,96; 0,18] 0,1021 | |

¹⁾ Skala 0–44. Niedrigere Werte kennzeichnen stärkere Beschwerden.

²⁾ Anzahl der Personen mit Rücklauf zum jeweiligen Zeitpunkt.

³⁾ Anzahl der Personen mit Rücklauf zu Behandlungszyklus 1 und EoT.

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

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

⁶⁾ MMRM-Analyse für die Veränderung von Baseline bis EoT.

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

3.4 Lebensqualität

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 sind bereits in Tabelle 22 dargestellt. Bei den Funktionsskalen und der globalen Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand zeigten sich für die Veränderungsmessung von Baseline bis zum Behandlungsende nur geringe Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, die statistisch nicht signifikant sind (siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: Skalen der Lebensqualität (Funktionsskalen) des EORTC QLQ-C30; zulassungskonforme ITT-Subpopulation der Studie ECHELON-2; Datenschnitt: 15.08.2018

| Studie ECHELON-2 Subgruppe sALCL | A+CHP N = 162 ¹⁾ | CHOP N = 154 ¹⁾ | Mittelwertdifferenz ²⁾ [95%-KI], p-Wert |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------|
| EORTC QLQ-C30 – Globale Skala allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität³⁾ | | | |
| <i>Behandlungsbeginn</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD) | 156 (96,3) 54,86 (26,99) | 149 (96,8) 55,03 (25,79) | |
| <i>Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD) | 153 (94,4) 10,6 (16,03) | 144 (93,5) 11,6 (16,15) | -0,94 [-4,61; 2,72]; 0,6143 -0,06 [-0,29; 0,17] |
| EORTC QLQ-C30 – Skala physische Funktion³⁾ | | | |
| <i>Behandlungsbeginn</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD) | 156 (96,3) 72,71 (27,88) | 151 (98,1) 74,59 (26,72) | |
| <i>Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD) | 152 (93,8) 4,9 (15,96) | 146 (94,8) 4,1 (16,07) | 0,79 [-2,86; 4,43]; 0,6719 0,05 [-0,18; 0,28] |
| EORTC QLQ-C30 – Skala Rollenfunktion³⁾ | | | |
| <i>Behandlungsbeginn</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD) | 156 (96,3) 61,97 (38,74) | 150 (97,4) 63,67 (34,81) | |
| <i>Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD) | 152 (93,8) 6,9 (21,54) | 145 (94,2) 10,6 (21,72) | -3,66 [-8,59; 1,27]; 0,1454 -0,17 [-0,40; 0,06] |
| EORTC QLQ-C30 – Skala emotionale Funktion³⁾ | | | |
| <i>Behandlungsbeginn</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD) | 156 (96,3) 69,46 (24,77) | 150 (97,4) 74,13 (23,81) | |
| <i>Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD) | 153 (94,4) 9,7 (14,24) | 145 (94,2) 11,1 (14,37) | -1,44 [-4,70; 1,82]; 0,3871 -0,10 [-0,33; 0,13] |
| EORTC QLQ-C30 – Skala kognitive Funktion³⁾ | | | |
| <i>Behandlungsbeginn</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD) | 156 (96,3) 82,37 (23,28) | 150 (97,4) 85,00 (20,59) | |
| <i>Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD) | 153 (94,4) 2,3 (14,37) | 145 (94,2) 4,3 (14,49) | -2,06 [-5,34; 1,23]; 0,2196 -0,14 [-0,37; 0,09] |

| Studie ECHELON-2 Subgruppe sALCL | A+CHP N = 162 ¹⁾ | CHOP N = 154 ¹⁾ | Mittelwertdifferenz ²⁾ [95%-KI], p-Wert |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------|
| EORTC QLQ-C30 – Skala soziale Funktion³⁾ | | | |
| Behandlungsbeginn n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD) | 156 (96,3) 64,85 (34,89) | 150 (97,4) 69,11 (29,56) | |
| Veränderung Behandlungsbeginn zu EoT n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD) | 153 (94,4) 5,9 (20,82) | 145 (94,2) 9,6 (20,98) | -3,71 [-8,47; 1,04]; 0,1260 -0,18 [-0,40; 0,05] |

¹⁾ ITT-Population der Subgruppe des Stadiums IV (zulassungskonforme Population).

²⁾ MMRM-Analyse für die Veränderung von Baseline bis EoT.

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

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

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

3.5 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse wurden von Tag 1 bis zur EoT-Visite zum Behandlungsende erhoben (30–37 Tage nach letzter Dosis) oder 30 Tage nach letzter Dosis, falls die EoT-Visite früher erfolgte. Mit dem Datenschnitt der primären Analyse (15.08.2018) war somit die Datenerhebung für Unerwünschte Ereignisse bereits abgeschlossen und die dargestellten Daten entsprechen der Darstellung aus der Erstbewertung. Allerdings werden die Ergebnisse zur Rückbildung bzw. Verbesserung von peripheren Neuropathien nicht mehr dargestellt (siehe Abschnitt 2.3.4).

Die mediane Beobachtungsdauer lag im Interventionsarm bei 19,7 Wochen und im Kontrollarm bei 19,4 Wochen und war damit vergleichbar. Angaben zur Expositionsdauer in der zulassungsrelevanten Subpopulation konnten dagegen nicht identifiziert werden. In der Kontrollgruppe erhielten mit 22 % wesentlich mehr Personen weniger als 6 Behandlungszyklen als in der Interventionsgruppe (8 %). Auf Ebene der Gesamtrate der UE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. UE, die zum Studienabbruch führen, traten im CHOP-Arm bei 14 (9 %) Teilnehmenden und im A+CHP-Arm bei 6 (4 %) Teilnehmenden auf, was statistisch knapp nicht signifikant war.

Tabelle 27: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in der Studie ECHELON-2; zulassungskonforme Sicherheitspopulation; Datenschnitt 15.08.2018

| Personen mit mindestens einem ... | A+CHP N = 160 ¹⁾ n (%) | CHOP N = 154 ¹⁾ n (%) | RR [95%-KI] p-Wert ²⁾ |
|-----------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|
| UE | 159 (99) | 150 (97) | - |
| UE des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3 | 94 (59) | 98 (64) | 0,93 [0,78; 1,10] 0,3832 |
| SUE | 52 (33) | 57 (37) | 0,87 [0,65; 1,15] 0,3206 |

| Personen mit mindestens einem ... | A+CHP N = 160 ¹⁾ n (%) | CHOP N = 154 ¹⁾ n (%) | RR [95%-KI] p-Wert ²⁾ |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|
| UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ³⁾ | 6 (4) | 14 (9) | 0,40 [0,15; 1,05] 0,0500 |

¹⁾ Zulassungskonforme Sicherheitspopulation.

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

³⁾ Lediglich Behandlungsabbrüche gewertet, die zum dauerhaften Abbruch aller Komponenten der Studienbehandlung führten. Die Studienmedikation wurde neben einer abgeschlossenen Behandlung und aufgrund von UE auch aufgrund von Krankheitsprogressionen oder der Entscheidung des Arztes, der Ärztin abgebrochen (vgl. Tabelle 12). Genaue Daten für die zulassungskonforme Subpopulation konnten nicht identifiziert werden. Diese Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Raten eingeschränkt ist.

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

Unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklassen

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

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

Tabelle 28: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ oder bei mindestens 10 Testpersonen und 1 % nach Systemorganklassen und Preferred Terms in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie ECHELON-2; zulassungskonforme Sicherheitspopulation; Datenschnitt 15.08.2018

| MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term | A+CHP N = 160 ¹⁾ n (%) | CHOP N = 154 ¹⁾ n (%) | RR [95%-KI] p-Wert ²⁾ |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 121 (76) | 106 (69) | 1,10 [0,96; 1,26]; 0,1794 |
| Übelkeit | 74 (46) | 64 (42) | 1,13 [0,87; 1,45]; 0,3577 |
| Diarrhö | 55 (34) | 34 (22) | 1,53 [1,07; 2,20]; 0,0195 |
| Erbrechen | 45 (28) | 30 (19) | 1,43 [0,96; 2,14]; 0,0801 |
| Obstipation | 42 (26) | 44 (29) | 0,94 [0,66; 1,33]; 0,7197 |
| Stomatitis | 18 (11) | 14 (9) | 1,26 [0,64; 2,46]; 0,5073 |
| Obere Abdominalschmerzen | 12 (8) | 5 (3) | 2,36 [0,84; 6,60]; 0,0921 |
| Dyspepsie | 10 (6) | 4 (3) | 2,40 [0,75; 7,72]; 0,1275 |
| Abdominalschmerzen | 8 (5) | 11 (7) | 0,74 [0,30; 1,79]; 0,4963 |

| MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term | A+CHP N = 160¹⁾ n (%) | CHOP N = 154¹⁾ n (%) | RR [95%-KI] p-Wert²⁾ |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Erkrankungen des Nervensystems | 104 (65) | 99 (64) | 1,02 [0,86; 1,20]; 0,8399 |
| Periphere sensorische Neuropathie | 77 (48) | 65 (42) | 1,14 [0,90; 1,45]; 0,2853 |
| Kopfschmerzen | 18 (11) | 20 (13) | 0,89 [0,48; 1,62]; 0,6913 |
| Benommenheit | 16 (10) | 12 (8) | 1,32 [0,63; 2,77]; 0,4544 |
| Parästhesie | 6 (4) | 12 (8) | 0,48 [0,18; 1,29]; 0,1347 |
| Periphere motorische Neuropathie | 5 (3) | 11 (7) | 0,44 [0,15; 1,26]; 0,1123 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 88 (55) | 86 (56) | 0,97 [0,80; 1,18]; 0,7696 |
| Fatigue | 37 (23) | 29 (19) | 1,20 [0,79; 1,84]; 0,3966 |
| Pyrexie | 31 (19) | 22 (14) | 1,33 [0,82; 2,16]; 0,2461 |
| Peripheres Ödem | 18 (11) | 14 (9) | 1,20 [0,62; 2,33]; 0,5921 |
| Asthenie | 17 (11) | 9 (6) | 1,87 [0,86; 4,06]; 0,1081 |
| Schleimhautentzündung | 10 (6) | 6 (4) | 1,61 [0,60; 4,28]; 0,3391 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 86 (54) | 81 (53) | 1,02 [0,83; 1,26]; 0,8231 |
| Neutropenie | 59 (37) | 59 (38) | 0,97 [0,73; 1,29]; 0,8420 |
| Anämie | 30 (19) | 23 (15) | 1,22 [0,75; 1,99]; 0,4265 |
| Febrile Neutropenie | 20 (13) | 16 (10) | 1,21 [0,66; 2,22]; 0,5400 |
| Leukopenie | 10 (6) | 9 (6) | 1,08 [0,45; 2,61]; 0,8589 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 73 (46) | 63 (41) | 1,12 [0,86; 1,44]; 0,4005 |
| Infektionen der oberen Atemwege | 10 (6) | 7 (5) | 1,37 [0,53; 3,55]; 0,5145 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 72 (45) | 73 (47) | 0,95 [0,75; 1,21]; 0,6716 |
| Alopezie | 38 (24) | 41 (27) | 0,89 [0,61; 1,30]; 0,5436 |
| Hautausschlag | 17 (11) | 11 (7) | 1,49 [0,71; 3,13]; 0,2873 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 60 (38) | 44 (29) | 1,32 [0,96; 1,81]; 0,0889 |
| Myalgie | 16 (10) | 9 (6) | 1,75 [0,78; 3,89]; 0,1631 |
| Arthralgie | 14 (9) | 5 (3) | 2,72 [1,01; 7,28]; 0,0381 |
| Extremitätenschmerz | 12 (8) | 2 (1) | 5,76 [1,32; 25,15]; 0,0078 |
| Rückenschmerzen | 9 (6) | 13 (8) | 0,64 [0,28; 1,47]; 0,2941 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 58 (36) | 55 (36) | 1,03 [0,76; 1,38]; 0,8672 |
| Dyspnoe | 24 (15) | 12 (8) | 1,90 [0,98; 3,68]; 0,0534 |
| Oropharyngealer Schmerz | 18 (11) | 12 (8) | 1,51 [0,75; 3,03]; 0,2426 |
| Husten | 16 (10) | 12 (8) | 1,28 [0,63; 2,62]; 0,4930 |

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

¹⁾ Zulassungskonforme Sicherheitspopulation.

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

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

Schwere Unerwünschte Ereignisse (≥ Grad 3)

Schwere UE mit einer Inzidenz von mehr als 5 % oder bei 1 % und mindestens 10 Testpersonen nach SOC und PT in einer der beiden Behandlungsgruppen sind in Tabelle 29 aufgeführt. Knapp die Hälfte der Studienteilnehmenden erlitt ein SOC der „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich jedoch lediglich bei den schweren UE des PT Anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen), sodass sich auch im SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Brentuximab Vedotin zeigte (RR: 0,12; 95%-KI: [0,03; 0,49], p = 0,0004).

Tabelle 29: Schwere UE ≥ Grad 3 mit Inzidenz ≥ 5 % oder bei 1 % und bei mindestens 10 Testpersonen nach SOC und PT in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie ECHELON-2; zulassungskonforme Sicherheitspopulation; Datenschnitt 15.08.2018

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

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

¹⁾ Zulassungskonforme Sicherheitspopulation.

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

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE mit einer Inzidenz von mehr als 5 % oder bei 1 % und mindestens 10 Testpersonen nach SOC und PT in einer der beiden Behandlungsgruppen sind in Tabelle 30 aufgeführt. Am häufigsten traten SUE des PT Febrile Neutropenie auf, jedoch ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. SUE des PT Anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen) traten dagegen statistisch signifikant häufiger im Kontrollarm auf, sodass sich auch im SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Brentuximab Vedotin zeigte (RR: 0,147 [95%-KI: 0,03; 0,63], p = 0,0024).

Tabelle 30: SUE mit Inzidenz \geq 5 % oder 1 % und bei mindestens 10 Testpersonen nach SOC und PT in einer der beiden Behandlungsgruppen in der Studie ECHELON-2; zulassungskonforme Sicherheitspopulation; Datenschnitt 15.08.2018

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

¹⁾ Zulassungskonforme Sicherheitspopulation.

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

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

UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

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

UE von besonderem Interesse

Im SAP waren als UE von besonderem Interesse die des SMQ Periphere Neuropathie präspezifiziert. In beiden Studienarmen traten bei über der Hälfte der Teilnehmenden periphere Neuropathien auf. Es ergaben sich zwischen den beiden Gruppen keine Unterschiede.

Tabelle 31: UE von besonderem Interesse; periphere Neuropathien; zulassungskonforme Sicherheitspopulation der Studie ECHELON-2, Datenschnitt 15.08.2018

| MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term | A+CHP N = 160 ¹⁾ n (%) | CHOP N = 154 ¹⁾ n (%) | RR [95%-KI] p-Wert ²⁾ |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------|
| UE des SMQ Periphere Neuropathie | 87 (54) | 88 (57) | 0,95 [0,78; 1,16]; 0,6352 |
| Grad ≤ 2 | 82 (52) | 80 (52) | 0,99 [0,80; 1,23]; 0,9213 |
| Grad ≥ 3 | 5 (3) | 8 (5) | 0,59 [0,19; 1,83]; 0,3530 |
| SUE | 1 (< 1) | 3 (2) | 0,30 [0,03; 3,49]; 0,3037 |

¹⁾ Sicherheitspopulation der Subgruppe sALCL (zulassungskonforme Sicherheitspopulation).

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

Abkürzungen: A+CHP: Brentuximab Vedotin plus Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison; ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; IPI: Internationaler prognostischer Index; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SMQ: Standardisierter MedDRA-Query; RR: Relatives Risiko; sALCL: systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Brentuximab Vedotin

Brentuximab Vedotin wird in Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL) angewendet. Die empfohlene Dosis beträgt 1,8 mg/kg und wird als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen für 6 bis 8 Zyklen verabreicht [19]. Bei allen Personen, die eine Kombinationstherapie erhalten, wird ab der ersten Dosis eine Primärprophylaxe mit G-CSF empfohlen. Für Brentuximab Vedotin liegt eine Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden vor. Im Indikationsgebiet des sALCL besitzt Brentuximab Vedotin eine weitere Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem sALCL. Die Zulassung wurde am 12. Mai 2020 um das Anwendungsgebiet des unbehandelten sALCL erweitert.

Der Zulassungserweiterung von Brentuximab Vedotin liegt die pivotale Phase-III-Studie ECHELON-2 zugrunde, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximab Vedotin in Kombination mit A+CHP im Vergleich zu Polychemotherapie in der Behandlung von unbehandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit verschiedenen CD30-positiven peripheren T-Zell-Lymphomen (PTCL) untersucht. Darunter fallen auch die Entitäten sALCL ALK-positiv und ALK-negativ. Die in der Studie verabreichte Dosierung von Brentuximab Vedotin sowie die Anzahl der geplanten Behandlungszyklen stimmen mit den Vorgaben der Fachinformation überein [19].

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

4.2 Design und Methodik der Studie ECHELON-2

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

Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach ALK-positivem sALCL (vs. allen anderen PTCL-Subtypen inklusive ALK-negatives sALCL) gemäß lokal erfolgter Bestimmung und dem IPI-Score (0–1 vs. 2–3 vs. 4–5). Nach Behandlungsende schloss sich eine Nachbeobachtungsperiode an. In dieses Follow-up gingen Testpersonen ohne eine durch das Prüfpersonal diagnostizierte Krankheitsprogression über. Dabei erfolgte zu den Zeitpunkten 9, 12, 15, 18, 21 und 24 Monate (± 1 Woche) nach erster Dosis Studienmedikation ein Restaging (mit CT und Lymphom-Erfassung) sowie anschließend alle 6 Monate (± 1 Woche), sofern nicht vorher ein Progress, Tod oder die Analyse des primären Endpunktes erfolgte. Nach der Analyse des primären Endpunktes sollten Studienteilnehmende, die bisher keine Progression erlitten haben, weiterhin nach den Maßgaben der lokalen Studienzentren mit bildgebenden Methoden untersucht werden. Eine Krankheitsprogression hatte den Übergang in die Langzeitnachbeobachtung zum Gesamtüberleben alle 6 Monate zur Folge. Angaben in der Publikation [11] zufolge wurden Personen bis zum 7. November 2016 in die Studie aufgenommen. Entsprechende Angaben konnten im CSR nicht identifiziert werden. Somit war die Behandlungsphase abgeschlossen und die Beobachtungsdauer der letzten eingeschlossenen Personen betrug zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts am 15. August 2018 (Zeitpunkt der Datensperre für primäre Analyse) mindestens 20 Monate. Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben lag zu diesem Zeitpunkt bei 39 Monaten unter A+CHP und 41 Monaten unter CHOP. Zum finalen Datenschnitt am 5. November 2020 wurde die Studie abgeschlossen mit einer Gesamtdauer von 7 Jahren und 10 Monaten. Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben lag beim Studienabschluss bei 64 Monaten im A+CHP-Arm und bei 65 Monaten im CHOP-Arm.

Das der Nutzenbewertung zugrunde liegende Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin bezieht sich ausschließlich auf die Behandlung des sALCL, weshalb nur die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit sALCL der Studie ECHELON-2 bewertungsrelevant ist. Für diese lokal am Studienzentrum diagnostizierte sALCL-Subgruppe legt der pU post hoc durchgeführte Analysen mit dem Dossier vor, die Grundlage der Nutzenbewertung sind. Eine Analyse des primären Endpunktes der Studie, PFS, bei Personen mit sALCL gemäß zentraler Diagnose war dagegen als sekundärer Endpunkt präspezifiziert. Der pU begründet sein Vorgehen mit der Nähe zur Versorgungsrealität, in der die Behandlung ebenfalls nach lokalem ärztlichem Befund erfolgt. Zwischen der lokalen und der zentralen Diagnostik der sALCL gab es leichte Abweichungen: 6 Teilnehmende (von 316, entspricht 2 %) mit einer lokalen sALCL-Diagnose konnten durch die zentrale Diagnostik nicht bestätigt werden (bei 4 Teilnehmenden lag keine zentrale Diagnostik vor und bei 2 wurde kein sALCL diagnostiziert), während 4 Teilnehmende ohne eine lokale sALCL-Diagnose durch das IRF eine sALCL-Diagnose erhalten haben. Letztere wurden entsprechend in den vorliegenden Analysen zur zulassungskonformen Subpopulation sALCL nicht berücksichtigt, da maßgeblich die lokale Diagnose war. Auch für die Sicherheitspopulation, bei der 2 Teilnehmende aus dem A+CHP-Arm wegen Nicht-Erhalts der Studienmedikation nicht berücksichtigt wurden, war die lokale Diagnose maßgeblich.

Dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren liegt eine Neubewertung nach Beschlussfassung vom 03.12.2020 im Erstverfahren zugrunde [7]. Rechtfertigender Sachgrund für die Befristung war, dass weitere klinische Daten zum Gesamtüberleben aus der pivotalen Studie ECHELON-2 mit dem finalen Datenschnitt erwartet wurden. Die Studie ECHELON-2 wurde wie geplant innerhalb der Befristung abgeschlossen und der pU hat den finalen Datenschnitt aufbereitet und eingereicht.

Es liegen daher nun Auswertungen zu drei Datenschnitten vor. Der 1. Datenschnitt war präspezifiziert für das PFS beim Erreichen von 238 Ereignissen (Tod, Progress oder

antineoplastische Folgetherapie) in der ITT-Population oder im August 2018 und erfolgte letztendlich am 15.08.2018, als insgesamt 219 Ereignisse erreicht waren. In den statistischen Outputs ist das „Data Snapshot“-Datum dieser Auswertung jedoch mit dem 20. September angegeben. Eine Erklärung für diese Diskrepanz von gut einem Monat liegt nicht vor. Der 2. Datenschnitt war nicht präspezifiziert und erfolgte am 25.09.2019 für das Gesamtüberleben und das PFS auf Anforderung der EMA. Der finale Datenschnitt für die OS-Analyse war etwa zwei Jahre nach der primären Analyse geplant und erfolgte letztendlich am 05.11.2020.

Der pU präsentiert für den 1. Datenschnitt (primäre Analyse) Auswertungen zu allen berücksichtigten Endpunkten, während für den 2. Datenschnitt (von der EMA gefordert) und den finalen Datenschnitt von den berücksichtigten Endpunkten Auswertungen zum Gesamtüberleben, Rezidivfreien Überleben und Ereignisfreien Überleben vorliegen. Die Daten des 2. und des finalen Datenschnitts basieren auf einer lokalen, Prüfpersonal-bewerteten Tumorbeurteilung, wohingegen im 1. Datenschnitt dafür ein verblindetes Review-Komitee eingesetzt wurde. Unerwünschte Ereignisse werden für den 1. Datenschnitt berichtet (zu dem Zeitpunkt der primären Analyse war der Beobachtungszeitraum für Unerwünschte Ereignisse für alle Studienteilnehmenden abgeschlossen). Es werden in der Nutzenbewertung die Daten der primären Analyse dargestellt (bei den Endpunkten, die auf einer Tumor-Bewertung basieren, werden für diesen Datenschnitt ausschließlich die IRF-bewerteten Daten dargestellt) sowie die Daten der finalen Analyse, falls der Erhebungszeitraum über die primäre Analyse hinausging.

Im Studienprotokoll Version 5 vom 15.05.2018 war festgelegt, dass eine Lymphombewertung in der Nachbeobachtungsperiode bis zum Progress, Tod oder zur Analyse des primären Endpunktes, je nachdem was früher eintrat, erfolgen sollte. Dementsprechend wurden Informationen zum Erkrankungsstatus (Progress, Rezidive) nach dem 1. Datenschnitt nicht weiter systematisch erhoben. Erst mit dem 5. Amendment vom 12.12.2018 wurde festgelegt, dass nach dem Zeitpunkt der primären Analyse alle Studienteilnehmenden, die bisher keine Progression erlitten haben, weiterhin nach den Maßgaben der lokalen Studienzentren mit bildgebenden Methoden untersucht werden sollten. Progresse sollten protokolliert werden. In Bezug auf die Validität und Aussagekraft des 2. Datenschnitts ist zu berücksichtigen, dass eine konsistente, systematische Lymphombewertung nach dem 1. Datenschnitt offensichtlich nicht weiter durchgeführt wurde. Die Lymphombewertung in der Zeit zwischen dem 1. Datenschnitt (15.08.2018) und Amendment 5 (12.12.2018) erfolgte laut Angaben des pU retrospektiv. Im Hinblick auf die beiden nachfolgenden Datenschnitte (vom 25.09.2019 und vom 05.11.2020) ist zu berücksichtigen, dass gemäß Angaben des pU im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens des Erstverfahrens eine Entblindung nach Analyse des primären Endpunktes nur den Sponsor betraf (Patientinnen und Patienten sowie behandelnde Ärztinnen und Ärzte wurden nicht entblindet). Weiterhin konnten Entblindungen bei spezieller Anforderung bei Krankheitsprogression und in Notfallsituationen erfolgen, bei denen die Kenntnis der Behandlungszuordnung die weitere Behandlung beeinflussen könnte. Angaben zur Häufigkeit der Ausnahmen und damit der Anzahl der vorgenommenen Entblindungen konnten den Unterlagen des pU nicht entnommen werden.

Insgesamt haben 106 von 162 (65 %) randomisierten Teilnehmenden der sALCL-Subgruppe aus dem A+CHP-Arm und 91 von 154 (59 %) aus dem CHOP-Arm die Studie gemäß Prüfplan abgeschlossen. Bis zum Studienende haben im A+CHP-Arm 56 Teilnehmende (davon 39 verstorben) und im CHOP-Arm 63 Teilnehmende (davon 49 verstorben) die Studie vorzeitig abgebrochen.

Studienpopulation

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

Die berichteten Patientencharakteristika zu Baseline in der sALCL-Subpopulation waren im Wesentlichen ausgeglichen zwischen den Studienarmen (vgl. Tabelle 13). Deutlichere Unterschiede zeigten sich im Krankheitsstadium zur Diagnosestellung, wobei sich in der Interventionsgruppe mit 61 % wesentlich mehr Personen im Stadium IV, aber dafür deutlich weniger Personen im Stadium III (18 %) verglichen mit der Kontrollgruppe befanden (48 % bzw. 30 %). Zudem war der Männeranteil in der CHOP-Gruppe mit 71 % deutlich höher, verglichen mit der A+CHP-Gruppe (59 %). Kleinere Abweichungen zeigten sich auch beim IPI-Score, wobei die Mehrheit der Personen einem IPI-Score 2 oder 3 zugeordnet wurde. Ein niedriges Risiko (IPI-Score 0–1) wies ungefähr ein Viertel und ein hohes Risiko (IPI-Score 4–5) ungefähr ein Sechstel der sALCL-Subpopulation auf. Zu ca. zwei Dritteln lag ein ECOG-Status 1 oder 2 in beiden Studienarmen vor.

Studienmedikation

Die Studienbehandlung bestand in der Interventionsgruppe aus einer Kombinationstherapie mit Brentuximab Vedotin 1,8 mg/kg plus Cyclophosphamid 750 mg/m², Doxorubicin 50 mg/m² und Prednison 100 mg sowie Kochsalzlösung als Placebo. Gemäß Protokoll war keine routinemäßige Prämedikation bei der Therapie mit Brentuximab Vedotin vorgesehen, um infusionsbezogenen Reaktionen vor der ersten Dosis Studienmedikation vorzubeugen. Im Studienverlauf wurde von einem unabhängigen Daten-Monitoring-Komitee (IDMC) die prophylaktische Gabe von G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor), verabreicht innerhalb der ersten 8 Tage des Zyklus 1, in beiden Behandlungsarmen empfohlen. Diese Empfehlung, die auch in der Fachinformation enthalten ist, wurde an die Studienzentren kommuniziert, nachdem bereits 66,8 % der Patientinnen und Patienten eingeschlossen waren.

Die Kontrollgruppe wurde mit Cyclophosphamid 750 mg/m², Doxorubicin 50 mg/m², Prednison 100 mg und Vincristin 1,4 mg/m² sowie einer Placebo-Dosislösung behandelt. Ein Einsatz der intensiveren Chemotherapiekombination CHOEP (CHOP plus Etoposid) bei Personen unter 60 Jahren war in der Studie ECHOLON-2 nicht vorgesehen [3,4].

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

Bezüglich der Exposition mit der Studienmedikation unterschieden sich diese im Wesentlichen darin, dass mehr Personen aus der Kontrollgruppe (22 %) die vorgesehene Anzahl von mindestens

6 Zyklen nicht erhalten hat, verglichen mit der Interventionsgruppe (8 %). Entsprechend ist auch die mittlere Anzahl an Zyklen von Brentuximab Vedotin mit 6,1 (A+CHP-Arm) gegenüber Vincristin mit 5,7 (CHOP-Arm) numerisch etwas geringer. Mittlere Expositionsdauern sind bezogen auf die Gesamtpopulation angegeben und deuten mit 18,7 Wochen im A+CHP- und 17,8 Wochen im CHOP-Arm ebenfalls in die gleiche Richtung. Angaben zu Dosisanpassungen sowie Therapieabbrüchen und deren Gründe liegen für die bewertungsrelevante Subpopulation auf Ebene der Studienteilnehmenden ebenfalls nicht vor. Weiterhin sind mehr Behandlungsabbrüche aufgrund einer Krankheitsprogression in der Kontrollgruppe (3 % A+CHP vs. 12 % CHOP) zu verzeichnen. Die weiteren Gründe für eine Beendigung der Studienmedikation (aufgrund von UE, Entscheidung des Arztes, der Ärztin, der Testperson) waren weitgehend ausgeglichen zwischen den Behandlungsarmen.

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

Systematisch aggregiert aufbereitete Informationen zu Folgetherapien für die zulassungskonforme Subpopulation sALCL lagen für den Datenschnitt der primären Analyse vor. Für die finale Analyse jedoch nicht, obwohl antineoplastische Folgetherapien auch in der Nachbeobachtung bis Studienende erhoben wurden. Mit 36 % erhielten anteilig mehr Personen des Kontrollarms mindestens eine antineoplastische Folgetherapie verglichen mit der Interventionsgruppe (23 %). Dabei kam insbesondere Brentuximab Vedotin in der Zweitlinie zum Einsatz (10 % A+CHP vs. 23 % CHOP). Einzig für die Brentuximab Vedotin enthaltende antineoplastische Folgetherapie konnten aus dem Addendum des Studienberichts auch Daten zur finalen Analyse (05.11.2020) für die zulassungskonforme Subpopulation sALCL extrahiert werden: 19 (12 %) Studienteilnehmende im A+CHP-Arm und 39 (25 %) Studienteilnehmende im CHOP-Arm erhielten eine solche Folgetherapie. Konsolidierende Folgetherapien wurden dagegen deutlich häufiger Patientinnen und Patienten des Interventionsarms verabreicht (30 % vs. 15 %), insbesondere konsolidierende, autologe Stammzelltransplantationen (23 % vs. 13 %, Angaben zum Datenschnitt 15.08.2018). In beiden Studienarmen waren jedoch zu Baseline deutlich mehr Stammzelltransplantationen geplant (35 % bzw. 32 %) als letztendlich durchgeführt.

Subgruppenanalysen

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

Statistische Analysen

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

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

Verzerrungspotential

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

4.3 Mortalität

Zum 1. Datenschnitt (15.08.2018) verstarben im A+CHP-Arm mit 29 Personen (18 %) weniger Testpersonen als im CHOP-Arm mit 44 (29 %). In der Zeit bis zum finalen Datenschnitt (05.11.2020) traten dann im Interventionsarm 10 weitere Todesfälle auf, wodurch sich die Gesamtzahl auf 39 (24 %) erhöht, während im gleichen Zeitraum im Kontrollarm 5 weitere Personen verstorben sind und sich die Zahl der Todesfälle auf 49 (32 %) erhöht. Das mediane Gesamtüberleben wurde in keinem der Studienarme erreicht. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Brentuximab Vedotin zum 1. Datenschnitt (HR 0,54; 95%-KI [0,34; 0,87]; $p = 0,0096$), jedoch nicht im finalen Datenschnitt (HR 0,66 [0,43; 1,01]; $p = 0,053$).

Aufgrund der bei einem relevanten Anteil der Studienteilnehmenden eingesetzten konsolidierenden (A+CHP: 30 % und CHOP: 15 %) und antineoplastischen Folgetherapien (A+CHP: 23 % und CHOP: 36 %), die teilweise auch Brentuximab Vedotin enthielten (A+CHP: 10 % und CHOP: 23 %), kann der Behandlungseffekt nicht valide geschätzt werden und die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist eingeschränkt.

4.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie Morbidität reichte der pU Daten zu den Endpunkten PFS, CR, ORR, DOR, Rezidivfreies Überleben, Zeit bis zum Rezidiv, EFS und Nachhaltige CR ein. Davon werden PFS, ORR, DOR, Zeit bis zum Rezidiv und Nachhaltige CR als nicht bewertungsrelevant eingestuft (siehe Endpunktbewertung). Neben den berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkten

Rezidivfreies Überleben und EFS ist auch die CR bei Personen mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn als patientenrelevant einzustufen. Bei dem Endpunkt CR (ITT-Population) ist die Patientenrelevanz unklar. Dieser Endpunkt wird ergänzend dargestellt. Aus der Analyse des Endpunkts Nachhaltige CR ergeben sich keine zusätzlichen relevanten Informationen über den bereits berücksichtigten Endpunkt EFS hinaus und daher wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die Endpunkte autologe Stammzelltransplantation und Zeit bis zur vollständigen Besserung der B-Symptomatik wurden im Erstverfahren vom pU eingereicht und in der entsprechenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt (u. a. aufgrund nicht-gegebener Validität). Da der pU die beiden Endpunkte im vorliegenden Verfahren nicht erneut eingereicht hat, wurden diese in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht erneut abgebildet.

Sofern kein Verdacht auf Krankheitsprogression vorlag, wurde ein CT bzw. PET zur Beurteilung des Krankheitsstatus nach Therapiebeginn erst an Tag 15–21 des 4. Zyklus durchgeführt. Somit konnte eine CR oder Krankheitsprogression regelhaft frühestens zum Restaging am Ende des 4. Therapiezyklus festgestellt werden. Nach Abschluss der Behandlung war eine weitere umfangreiche Untersuchung (Lymphombeurteilung, CT, PET, Knochenmarkbiopsie) entweder an Tag 15–21 des letzten Zyklus oder zur EoT-Visite 30–37 Tage nach der letzten Dosis vorgesehen. Informationen darüber, wie viele Personen an der jeweiligen Visite partizipierten, liegen nicht vor. Die Beurteilung des Ansprechens basiert für den Datenschnitt vom 15. August 2018 auf einer Bewertung durch ein unabhängiges und verblindetes Reviewkomitee. Die Bewertung zum Datenschnitt vom 5. November 2020 wurde durch das jeweilige Prüfpersonal vorgenommen. In der Folge kommt es zu Abweichungen bei der Anzahl der Personen, die im jeweiligen Studienarm zu EoT eine CR erreicht hatten, wobei 7 Personen mehr im Interventionsarm und 6 Personen mehr im Kontrollarm eine CR durch das Prüfpersonal attestiert wurde im Vergleich zum IRF. Aufgrund der ähnlich hohen Abweichungen wird die Relevanz als untergeordnet beurteilt. Wie bereits beim Design und der Methodik der Studie ECHELON-2 beschrieben, ist fraglich, wie engmaschig und konsistent die Studienteilnehmenden nach dem ersten Datenschnitt noch auf Rezidive oder Progressionen hin untersucht wurden.

Der Endpunkt CR war in der Studie ECHELON-2 definiert als der Anteil der Personen mit CR gemäß IRF-Beurteilung basierend auf PET- und CT-Untersuchungen nach dem Abschluss der randomisierten Studienbehandlung. Die Beurteilung des Ansprechens basiert auf den Ansprechkriterien von Cheson 2007 [2]. Um einen Symptombezug herzustellen, wertet der pU die CR zusätzlich bei Personen mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn post hoc aus. Für symptomatische Personen wird eine CR, die als Verschwinden aller Krankheitserscheinungen definiert ist, als patientenrelevant gewertet. Allerdings stellt sich die Frage der Relevanz der B-Symptomatik im vorliegenden Anwendungsgebiet. Lediglich für 27 % der Interventionsgruppe bzw. 35 % der Kontrollgruppe der zulassungskonformen Subpopulation ist eine B-Symptomatik zu Baseline dokumentiert. Dabei muss mindestens eines der drei definierten B-Symptome (Fieber, Gewichtsverlust > 10 % oder Nachtschweiß) auftreten, sodass eine Person als symptomatisch eingestuft wird. Dabei ist unklar, auf welchen Zeitraum sich das Auftreten der einzelnen Symptome bezieht, was insbesondere auf das Symptom Gewichtsverlust (> 10 %) zutrifft. Von dieser B-symptomatischen Subgruppe erreichten 31 Personen (70 %) unter A+CHP und 29 (54 %) unter CHOP zum Behandlungsende eine CR. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant (RR 1,29 [95%-KI 0,94; 1,76]; $p = 0,1202$), liegt jedoch in einer ähnlichen Größenordnung wie in der sALCL-Gesamtpopulation (RR 1,36 [95%-KI 1,14; 1,61]; $p = 0,0004$). Die Aussagekraft des Endpunktes ist aus den genannten Gründen eingeschränkt.

Der post hoc festgelegte Endpunkt Rezidivfreies Überleben war definiert als die Zeit ab EoT bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache bei Personen, die zu EoT eine CR erreicht hatten. Rezidive stellen im vorliegenden Anwendungsgebiet das Scheitern eines potentiell kurativen Therapieansatzes dar und werden als patientenrelevant eingeschätzt. Bis zum Datenschnitt vom 15.08.2018, an dem die Bewertung durch das IRF vorgenommen wurde, trat bei 28 (24 %) Personen aus dem A+CHP-Arm und 23 (28 %) Personen aus dem CHOP-Arm mit CR zu EoT ein Ereignis auf. Dies waren fast ausschließlich Progressionen. Mit 87 bzw. 59 Personen wurde die Mehrheit der Analysepopulation zensiert. Detaillierte Zensierungsgründe zu diesem Datenschnitt sind nicht angegeben. Die mediane rezidivfreie Überlebenszeit wurde in keinem der Behandlungsarme erreicht und im HR zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (0,91 95%-KI [0,52; 1,59]; $p = 0,7320$). Die Ergebnisse des finalen Datenschnitts, in dem das lokale Prüfpersonal die Bewertung vornahm, unterscheiden sich nicht bedeutend. Allerdings liegen für den finalen Datenschnitt die Zensierungsgründe vor: Während die meisten Zensierungen durch die Beendigung der Studie erfolgten (A+CHP: 76 (62 %), CHOP: 58 (48 %)), wurden im A+CHP-Arm 12 (10 %) und im CHOP-Arm 4 (5 %) Teilnehmende durch Rückzug der Einverständniserklärung oder Lost to Follow-up zensiert. Die mediane Beobachtungsdauer ist in beiden Studienarmen aufgrund der späteren Auswertung ungefähr 26 Monate länger.

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

Der post hoc festgelegte Endpunkt EFS war definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zur Progression, zum Behandlungsende ohne Erreichen einer CR, zum Rezidiv nach CR bei Behandlungsende oder zum Tod jeglicher Ursache und enthält somit mehrere Komponenten, die das Scheitern einer potentiell kurativen Therapieoption abbilden sollen. Die Einzelkomponente „Krankheitsprogression“ für sich selbst genommen wird nicht als geeignet erachtet, das Scheitern des kurativen Therapieansatzes mit hinreichender Sicherheit abzubilden, da nicht alle Ereignisse erfasst werden, die das Nicht-Erreichen einer CR repräsentieren, wie eine PR oder SD. Die Komponente „keine CR zu Behandlungsende erreicht“ ist jedoch in der Lage, alle weiteren Ereignisse zu erfassen, die das Nicht-Erreichen einer CR repräsentieren. In der Studie ECHELON-2 bildet der Endpunkt EFS im Zusammenspiel mit der ausreichend langen Nachbeobachtungsdauer und der kurativen Therapiesituation beim vorliegenden Anwendungsgebiet das Scheitern des vorliegenden kurativen Therapieansatzes ausreichend ab, sodass die Patientenrelevanz des Endpunktes EFS als gegeben bewertet wird. Für den Endpunkt EFS basieren die dargestellten Ergebnisse des 1. Datenschnitts auf der Tumor-Beurteilung des IRF, während die Ergebnisse des finalen Datenschnitts auf der Tumor-Beurteilung durch das lokale Prüfpersonal beruhen. Im finalen Datenschnitt war der häufigste Grund einer Zensierung die Beendigung der Studie (A+CHP: 76 (47 %), CHOP: 58 (36 %)); darüber hinaus wurden durch Verlust des Kontaktes oder die Rücknahme der Einwilligungserklärung im Interventionsarm 12 (7 %) und im Kontrollarm 4 (3 %) Personen zensiert. Das Hazard Ratio war an beiden Datenschnitten statistisch signifikant zugunsten von Brentuximab Vedotin.

Sofern die Testpersonen bis zum Behandlungsende noch am Leben waren, keine Progression dokumentiert war, jedoch auch keine CR erreicht wurde, gingen sie als Ereignisse mit derselben ereignisfreien Überlebenszeit in die Analyse ein. Da es sich dabei je nach Datenschnitt und Behandlungsarm nur um 19–27 % der bewertungsrelevanten Subpopulation handelt, wird die Analyse als ausreichend interpretierbar eingestuft. Aufgrund der Post-hoc-Definition des Endpunktes und den möglichen Verzerrungen durch die konsolidierenden Folgetherapien (siehe auch Endpunkt Mortalität) wird bereits für den 1. Datenschnitt vom 15.08.2018 von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen. Mit der unklaren Erhebungsqualität des Ansprechens nach der primären Analyse liegt für den finalen Datenschnitt ein weiterer Grund vor, der die Ergebnisse verzerren könnte. Die Aussagesicherheit ist damit erheblich eingeschränkt.

Neben den das Tumoransprechen einbeziehenden Endpunkten legt der pU Ergebnisse patientenberichteter Endpunkte vor, die während der Behandlungsphase und teilweise auch nach Behandlungsende in der Nachbeobachtung noch weiter erhoben wurden. Die Daten der Endpunkte beziehen sich dabei auf den Datenschnitt der primären Analyse. Reifere Daten hat der pU aufgrund zu niedriger Rücklaufquoten zu den späteren Messzeitpunkten nicht vorgelegt. Diese Einschätzung erscheint plausibel, konnte jedoch nicht geprüft werden, da die Daten für die zulassungskonforme Subpopulation nicht vorlagen.

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

In der EQ-5D-VAS zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes zeigten sich für die mittlere Veränderung zwischen Behandlungsbeginn und Behandlungsende keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (LS-MWD -0,46; 95%-KI [-3,95; 3,03]; $p = 0,7942$). Dabei verbesserte sich der allgemeine Gesundheitszustand in beiden Behandlungsgruppen zum Ende der Behandlungsphase um etwa 12 Punkte im Vergleich zum Behandlungsbeginn. Auch im FACT/GOG-Ntx zur Erfassung der Chemotherapie-induzierten neurologischen Symptome zeigte sich zum Behandlungsende eine leichte Verschlechterung im Vergleich zum Behandlungsbeginn, wobei diese numerisch mit -3,8 Punkten im A+CHP-Arm etwas stärker ausgeprägt war als im CHOP-Arm mit -1,8 Punkten. Auch hier zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (LS-MWD -0,89; 95%-KI [-1,96; 0,18]; $p = 0,1021$). Dagegen traten im EORTC QLQ-C30 gleich bei den 3 Symptomskalen Schmerz (LS-MWD 4,21; 95%-KI [0,04; 8,37] $p = 0,0480$), Übelkeit und Erbrechen (LS-MWD 2,77; 95%-KI [0,74; 4,79] $p = 0,0076$) sowie Diarrhö (LS-MWD 3,64; 95%-KI [0,75; 6,53] $p = 0,0134$) statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Brentuximab Vedotin auf, die jedoch gemessen am Hedges' g klinisch nicht relevant waren. Allgemein zeigte sich bei fast allen Symptomskalen ein Rückgang der Symptomatik in beiden Behandlungsarmen, der jedoch besonders ausgeprägt bei den Skalen Schmerz, Appetitverlust und Schlaflosigkeit war.

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

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

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

4.5 Lebensqualität

Zur Erfassung der Endpunktkategorie Lebensqualität werden die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 herangezogen. Analog zu der Diskussion bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 bei der Nutzendimension Morbidität sind die gleichen Punkte bezüglich Rücklaufquoten und

den berücksichtigten Analysen relevant. In beiden Behandlungsarmen zeigen sich über alle Funktionsskalen sowie die globale Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand hinweg geringe bis moderate Verbesserungen zum Behandlungsende verglichen mit dem Behandlungsbeginn. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen traten dabei nicht auf.

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

4.6 Sicherheit

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

In die Sicherheitsanalyse gingen alle UE ein, die nach dem Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten bzw. sich verschlimmerten (Treatment-Emergent Adverse Events). Die mediane Beobachtungsdauer lag im Interventionsarm bei 19,7 Wochen und im Kontrollarm bei 19,4 Wochen und war damit vergleichbar. In der Kontrollgruppe erhielten mit 22 % wesentlich mehr Personen weniger als 6 Behandlungszyklen verglichen mit der Interventionsgruppe (8 %). Der Anteil der Personen mit 6 Therapiezyklen lag dafür in der Interventionsgruppe entsprechend höher. 7 oder 8 Zyklen erhielten vergleichbare Anteile der zulassungskonformen Subpopulation. Angaben zur Expositionsdauer in der zulassungsrelevanten Subpopulation konnten nicht identifiziert werden. Die Dauer der Exposition auf der Ebene der gesamten Studienpopulation war mit 17,8 Wochen im CHOP-Arm leicht unter der des A+CHP-Arms (18,7 Wochen).

Fast alle Testpersonen erlitten mindestens ein UE. Für die Gesamtraten zeigten sich sowohl bei den schweren UE Grad 3 und den SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Therapieabbrüche aufgrund von UE waren nur knapp nicht statistisch signifikant. Dabei ist zu beachten, dass die Studienmedikation auch aufgrund von Krankheitsprogressionen oder der Entscheidung des Arztes, der Ärztin abgebrochen wurde (vgl. Tabelle 12). Aufgrund dieser konkurrierenden Ereignisse, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, ist die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Raten eingeschränkt. Bei der Interpretation der UE ist weiterhin davon auszugehen, dass teilweise auch krankheitsbedingte UE erfasst sind.

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

Brentuximab Vedotin beobachtet. Einzig der PT Anaplastische großzellige Lymphome (T- und Null-Zelltypen) (RR: 0,000 [95%-KI: n. b.; n. b.], $p = 0,0002$) fiel zugunsten der Interventionsgruppe aus.

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

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

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

Für den Anteil von Personen mit UE des SMQ Periphere Neuropathien zeigten sich keine statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, auch nicht bei peripheren Neuropathien mit einem Schweregrad von ≥ 3 .

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

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

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

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

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

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

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

Tabelle 32: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der zulassungskonformen Subpopulation sALCL der Studie ECHELON-2

| Endpunkt | A+CHP N = 162 | CHOP N = 154 | Effekt |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|
| Mortalität | | | |
| Gesamt mortalität (Datenschnitt: 05.11.2020) | | | |
| Verstorben, n (%) | 39 (24) | 49 (32) | \leftrightarrow |
| Überlebensdauer, Monate, Median [95%-KI] | n. e. [n. e.; n. e.] | n. e. [n. e.; n. e.] | |
| HR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾ | 0,66 [0,43; 1,01]; 0,053 | | |
| Morbidität | | | |
| CR zu EoT; Subgruppe Personen mit sALCL und B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn | | | |
| B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn, n | 44 | 54 | \leftrightarrow |
| Patientinnen und Patienten mit CR, n (%) ²⁾ | 31 (70) | 29 (54) | |
| RR [95%-KI]; p-Wert ³⁾ | 1,29 [0,94; 1,76]; 0,1202 | | |
| Rezidivfreies Überleben gemäß Prüfpersonal (Datenschnitt: 05.11.2020) | | | |
| CR zu EoT, n | 122 | 88 | \leftrightarrow |
| Ereignisse, n (%) ⁴⁾ | 34 (28) | 26 (30) | |
| Rezidivfreie Überlebenszeit, Monate, Median [95%-KI] | n. e. [n. e.; n. e.] | n. e. [59,6; n. e.] | |
| Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ¹⁾ | 0,92 [0,55; 1,54]; 0,7573 | | |
| Ereignisfreies Überleben gemäß Prüfpersonal (Datenschnitt: 05.11.2020) | | | |
| Ereignisse, n (%) | 74 (46) | 92 (60) | \uparrow |
| Ereignisfreie Zeit, Monate, Median [95%-KI] | 55,7 [26,2; n. e.] | 9,0 [5,5; 32,0] | |
| Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ¹⁾ | 0,63 [0,46; 0,86]; 0,0034 | | |

| Endpunkt | A+CHP N = 162 | CHOP N = 154 | Effekt |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------|--------|
| EQ-5D-VAS⁵⁾ | | | ↔ |
| LS-MWD ⁶⁾ [95%-KI]; p-Wert | -0,46 [-3,95; 3,03]; 0,7942 | | |
| EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen | | | |
| EORTC QLQ-C30 - Skala Fatigue ⁷⁾ | | | ↔ |
| LS-MWD ⁶⁾ [95%-KI]; p-Wert | 2,13 [-2,03; 6,29]; 0,3153 | | |
| EORTC QLQ-C30 - Skala Schmerz ⁷⁾ | | | ↔ |
| LS-MWD ⁶⁾ [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI] | 4,21 [0,04; 8,37]; 0,0480 0,23 [0,00; 0,46] | | |
| EORTC QLQ-C30 - Skala Übelkeit und Erbrechen ⁷⁾ | | | ↔ |
| LS-MWD ⁶⁾ [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI] | 2,77 [0,74; 4,79]; 0,0076 0,31 [0,08; 0,54] | | |
| EORTC QLQ-C30 - Item Dyspnoe ⁷⁾ | | | ↔ |
| LS-MWD ⁶⁾ [95%-KI]; p-Wert | 1,11 [-2,72; 4,94]; 0,5702 | | |
| EORTC QLQ-C30 - Item Appetitverlust ⁷⁾ | | | ↔ |
| LS-MWD ⁶⁾ [95%-KI]; p-Wert | 3,03 [-1,33; 7,38]; 0,1729 | | |
| EORTC QLQ-C30 - Item Schlaflosigkeit ⁷⁾ | | | ↔ |
| LS-MWD ⁶⁾ [95%-KI]; p-Wert | -0,84 [-5,83; 4,16]; 0,7425 | | |
| EORTC QLQ-C30 - Item Obstipation ⁷⁾ | | | ↔ |
| LS-MWD ⁶⁾ [95%-KI]; p-Wert | 1,91 [-1,78; 5,61]; 0,3101 | | |
| EORTC QLQ-C30 - Item Diarrhö ⁷⁾ | | | ↔ |
| LS-MWD ⁶⁾ [95%-KI]; p-Wert Hedges' g [95%-KI] | 3,64 [0,75; 6,53]; 0,0134 0,29 [0,06; 0,51] | | |
| FACT/GOG-Ntx⁸⁾ | | | ↔ |
| LS-MWD ⁶⁾ [95%-KI]; p-Wert | -0,89 [-1,96; 0,18]; 0,1021 | | |
| Lebensqualität | | | |
| EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen | | | |
| EORTC QLQ-C30 - Globale Skala allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität ⁹⁾ | | | ↔ |
| LS-MWD ⁶⁾ [95%-KI]; p-Wert | -0,94 [-4,61; 2,72]; 0,6143 | | |
| EORTC QLQ-C30 - Skala physische Funktion ⁹⁾ | | | ↔ |
| LS-MWD ⁶⁾ [95%-KI]; p-Wert | 0,79 [-2,86; 4,43]; 0,6719 | | |
| EORTC QLQ-C30 - Skala Rollenfunktion ⁹⁾ | | | ↔ |
| LS-MWD ⁶⁾ [95%-KI]; p-Wert | -3,66 [-8,59; 1,27]; 0,1454 | | |
| EORTC QLQ-C30 - Skala emotionale Funktion ⁹⁾ | | | ↔ |
| LS-MWD ⁶⁾ [95%-KI]; p-Wert | -1,44 [-4,70; 1,82]; 0,3871 | | |
| EORTC QLQ-C30 - Skala kognitive Funktion ⁹⁾ | | | ↔ |
| LS-MWD ⁶⁾ [95%-KI]; p-Wert | -2,06 [-5,34; 1,23]; 0,2196 | | |
| EORTC QLQ-C30 - Skala soziale Funktion ⁹⁾ | | | ↔ |
| LS-MWD ⁶⁾ [95%-KI]; p-Wert | -3,71 [-8,47; 1,04]; 0,1260 | | |

| Endpunkt | A+CHP N = 162 | CHOP N = 154 | Effekt |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------|--------|
| Sicherheit | | | |
| UE NCI-CTCAE-Grad ≥ 3, n (%)¹⁰⁾ | 94 (59) | 98 (64) | ↔ |
| RR [95%-KI]; p-Wert ³⁾ | 0,93 [0,78; 1,10]; 0,3832 | | |
| SUE, n (%)¹⁰⁾ | 52 (33) | 57 (37) | ↔ |
| RR [95%-KI]; p-Wert ³⁾ | 0,87 [0,65; 1,15]; 0,3206 | | |
| Therapieabbruch aufgrund von UE, n (%)¹⁰⁾ | 6 (4) | 14 (9) | ↔ |
| RR [95%-KI]; p-Wert ³⁾ | 0,40 [0,15; 1,05]; 0,0500 | | |
| UE des SMQ Periphere Neuropathie, n (%)¹⁰⁾ | 87 (54) | 88 (57) | ↔ |
| RR [95%-KI]; p-Wert ³⁾ | 0,95 [0,78; 1,16]; 0,6352 | | |
| UE Grad ≥ 3 des SMQ Periphere Neuropathie, n (%)¹⁰⁾ | 5 (3) | 8 (5) | ↔ |
| RR [95%-KI]; p-Wert ³⁾ | 0,59 [0,19; 1,83]; 0,3530 | | |

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

²⁾ Bezogen auf Personen der zulassungskonformen ITT-Subpopulation mit B-Symptomatik zu Behandlungsbeginn.

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

⁴⁾ Bezogen auf alle Personen der zulassungskonformen sALCL mit CR bei EoT.

⁵⁾ Skala: 0–100. Höhere Werte der Skalen bedeuten einen besseren Gesundheitszustand.

⁶⁾ MMRM-Analyse für die Veränderung von Baseline bis EoT. Alle Personen mit Baseline-Erhebung und mindestens einer Post-Behandlungszyklus-1-Erhebung gingen in die Analyse ein.

⁷⁾ Skala: 0–100. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomitems bedeuten schwerere Symptomatik.

⁸⁾ Skala: 0–44. Niedrigere Werte kennzeichnen stärkere Beschwerden.

⁹⁾ Skala: 0–100. Höhere Werte der Skalen bedeuten eine bessere Lebensqualität/Funktionalität.

¹⁰⁾ Auswertung in der zulassungskonformen Sicherheitspopulation mit A+CHP N = 160 und CHOP N = 154.

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

Referenzen

1. **Calhoun EA, Welshman EE, Chang CH, Lurain JR, Fishman DA, Hunt TL, et al.** Psychometric evaluation of the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (Fact/GOG-Ntx) questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13(6):741-748.
2. **Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al.** Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):579-586.
3. **D'Amore F, Gaulard P, Trumper L, Corradini P, Kim WS, Specht L, et al.** Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:v108-115.
4. **European Medicines Agency (EMA).** Adcetris: European Public Assessment Report Variation EMEA/H/C/002455/II/0070 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 26.03.2020. [Zugriff: 02.09.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/adcetris-h-c-002455-ii-0070-epar-assessment-report-variatio_en.pdf.
5. **European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC).** EORTC Quality of Life Questionnaire: Core Questionnaire (EORTC QLQ-C30); Vers. 3.0 [online]. Lyon (FRA): Mapi Research Trust; 1995. [Zugriff: 03.09.2021]. URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/eortc-quality-of-life-questionnaire-core-questionnaire>.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Amendment zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO: Wirkstoff: Brentuximab Vedotin (nAWG), vom 11. November 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 02.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4044/2020-12-03_Amendment_Brentuximab-Vedotin_D-564.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom (sALCL)), vom 3. Dezember 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 02.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4589/2020-12-03_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-564_BAnz.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V hier: Wirkstoff Brentuximab Vedotin (D-564), Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 27. Oktober 2020 von 10:01 Uhr bis 11:01 Uhr - Stenografisches Wortprotokoll [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 02.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-557/2020-10-27_Wortprotokoll_Brentuximab-Vedotin_D-564.pdf.

9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO: Wirkstoff: Brentuximab Vedotin (nAWG), vom 15. September 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 02.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3788/2020-06-15_Nutzenbewertung_G-BA_Brentuximab-Vedotin_D-564.pdf.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom (sALCL)), vom 3. Dezember 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 02.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7107/2020-12-03_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-564_TrG.pdf.
11. **Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, et al.** Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393(10168):229-240.
12. **Huang HQ, Brady MF, Cella D, Fleming G.** Validation and reduction of FACT/GOG-Ntx subscale for platinum/paclitaxel-induced neurologic symptoms: a gynecologic oncology group study. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(2):387-393.
13. **Maurer MJ, Ellin F, Srour L, Jerkeman M, Bannani NN, Connors JM, et al.** International assessment of event-free survival at 24 months and subsequent survival in peripheral t-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35(36):4019-4026.
14. **Seagen.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) versus CHOP in the frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas; clinical study report addendum [unveröffentlicht]. 2021.
15. **Seattle Genetics.** ECHELON-2; clinical study report, supplemental tables and figures section [unveröffentlicht]. 2018.
16. **Seattle Genetics.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) versus CHOP in the frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas SGN35-014 (body); clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.
17. **Seattle Genetics.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) versus CHOP in the frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas SGN35-014: Protocol Amendment 5 vom 12.12.2018 [unveröffentlicht]. 2018.
18. **Seattle Genetics.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) versus CHOP in the frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas SGN35-014; statistical analysis plan (Version 5 vom 15. Mai 2018) [unveröffentlicht]. 2018.
19. **Takeda.** Adcetris 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 04.2021. [Zugriff: 02.09.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

20. **Takeda.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Brentuximab Vedotin (Adcetris); Modul 4 F: In Kombination mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP) bei erwachsenen Patienten mit bislang unbehandeltem systemischem anaplastischem großzelligem Lymphom (sALCL); Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 21.06.2021.
21. **Takeda.** Zusatzanalysen ECHELON-2, Zweitbewertung [unveröffentlicht]. 2021.
22. **Takeda.** Zusatzanalysen Studie ECHELON-2 [unveröffentlicht]. 2020.

Anhang

Cheson-Kriterien

Tabelle 33: Revidierte Ansprechkriterien für maligne Lymphome gemäß Cheson et al. 2007 [2]

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

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

Folgetherapien

Der pU reicht bei den Zusatzauswertungen zu der Subpopulation sALCL eine Übersicht zu den Folgetherapien ein. Die Tabelle aus den Zusatzauswertungen ist in Abbildung 4 dargestellt.

| FL sALCL | Behandlungsarm | |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------|
| | A+CHP N = 35 | CHOP N = 58 |
| Anteil der Folgetherapien der Studie | | |
| 4 Cycles Ice 1 Cycle Hd-Mtx | 0 (0) | 1 (2) |
| Adcetris | 1 (3) | 2 (3) |
| Anti-Cd30 Therapy | 1 (3) | 0 (0) |
| Biological Therapy | 0 (0) | 1 (2) |
| Brentuximab | 6 (17) | 14 (24) |
| Brentuximab-Vedotin Dexamethasone Oxaliplatin Cytarabine | 0 (0) | 1 (2) |
| Brentuximab Rezidiv Therapy | 0 (0) | 1 (2) |
| Brentuximab Therapy | 0 (0) | 1 (2) |
| Brentuximab Vedotin | 2 (6) | 6 (10) |
| Brentuximab Vedotin With Bendamustine | 0 (0) | 1 (2) |
| Brentuximab Vedotin(Genetical Recombination) | 1 (3) | 0 (0) |
| Brentuximab Vedtin | 1 (3) | 0 (0) |
| Brentuximab, Cyclophosphamide, Prednisone, Doxorubicin | 0 (0) | 1 (2) |
| Brentuximab. 1.8mg/Kg | 0 (0) | 1 (2) |
| Brentuximad Vedotin | 1 (3) | 0 (0) |
| Bv(Brentuximab Vedotin) | 0 (0) | 1 (2) |
| Chop | 0 (0) | 1 (2) |
| Cisplatin | 1 (3) | 0 (0) |
| Cisplatin + Cytarabine | 0 (0) | 1 (2) |
| Cisplatin And Gemcitabine | 1 (3) | 0 (0) |
| Cisplatin/ Gemcetabine/Dexamethasone (R-Gpd) | 1 (3) | 0 (0) |
| Cisplatin/Arac/Dexamethasone/Brentuximab Vedotin | 0 (0) | 1 (2) |
| Cisplatin.Cytarabine.Dexamethasone.Methotrexate | 0 (0) | 1 (2) |
| Citabine | 0 (0) | 1 (2) |
| Crizotinib | 1 (3) | 0 (0) |
| Cyclophosphamide. Doxorubicine. Prednisone | 1 (3) | 0 (0) |
| Cyklofosfamide, Etoposide, Vincristine | 0 (0) | 1 (2) |
| Definitive Radiotherapy With 9mv Electron Beam And Bolus For 40gy/20fr. | 1 (3) | 0 (0) |
| Devic | 0 (0) | 1 (2) |
| Dexamethasone Sodium Phosphate 6.6mg | 0 (0) | 1 (2) |
| Dhap | 1 (3) | 1 (2) |
| Dhap Chemotherapy | 0 (0) | 1 (2) |
| Dhap Protocol (Dexamethasoe, Cytarabine, Cisplatin) | 1 (3) | 0 (0) |
| Dhap(Dex, Ara-C, Cisplatin)+ Brentuximab | 1 (3) | 0 (0) |
| E-Shap | 0 (0) | 1 (2) |
| Eshap | 0 (0) | 2 (3) |
| Etoposide, Ifosfamide, Mesna, Carboplatin, Dexamethasone | 0 (0) | 1 (2) |
| Gemcitabine (Ev)+ Dexamethasone (Os)+ Masitinib (Os) | 1 (3) | 0 (0) |
| Gemzar, Fortecortin | 1 (3) | 0 (0) |
| Hight Dose Of Metotrexate | 0 (0) | 1 (2) |
| Ibrutinib | 1 (3) | 0 (0) |
| Ice | 1 (3) | 1 (2) |
| Ice Chemotherapy | 0 (0) | 2 (3) |
| Ifosfamide Etoposide Oxaliplatin | 0 (0) | 1 (2) |
| Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide | 1 (3) | 0 (0) |
| Igev - Ifosfamide Vinorelbine Gemcitabine | 0 (0) | 1 (2) |
| Ivac | 0 (0) | 1 (2) |
| Ive Salvage Regimen (Epirubicin Etophosos Ifisfamide And Mesna) | 0 (0) | 1 (2) |
| Methotrexate | 0 (0) | 1 (2) |
| Methotrexate Prednisolone Purineton | 1 (3) | 0 (0) |
| Mitoxantrone/Gemcytabine | 0 (0) | 1 (2) |
| Pralatrexate/Romidepsin | 0 (0) | 1 (2) |
| Radiation | 1 (3) | 0 (0) |
| Radiotherapy 30 Gy | 1 (3) | 0 (0) |
| Rezidiv Chemotherapy | 1 (3) | 0 (0) |
| Romidepsin Plus | 0 (0) | 1 (2) |
| Romidepsin Plus Ice Chemotherapy | 1 (3) | 0 (0) |
| Systemic Therapy | 0 (0) | 1 (2) |
| Vepeside | 1 (3) | 0 (0) |
| Vinblastine | 2 (6) | 0 (0) |

Abbildung 4: Folgetherapien der vom pU eingereichten Zusatzauswertungen zu der Subpopulation sALCL. Keine Angaben zum Datenschnitt