

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brentuximab Vedotin (ADCETRIS[®])

Takeda GmbH

Modul 4 C

*Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ HL
mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko
nach einer ASCT*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 21.07.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik	21
4.2.1 Fragestellung	21
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	21
4.2.3 Informationsbeschaffung	23
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	23
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	24
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	25
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	26
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	26
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	29
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	29
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	30
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	38
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	39
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	40
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	41
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	43
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	43
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	44
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	46
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	48
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	55
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	56
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	57
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT	59
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT	64
4.3.1.3.1.3 Lebensqualität (QoL) – RCT.....	89
4.3.1.3.1.4 Sicherheit – RCT	99
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	116

4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	117
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	126
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	126
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	126
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	126
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	127
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	127
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	129
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	130
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	130
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	130
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	131
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	131
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	132
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	133
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	133
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	133
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	133
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	133
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	134
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	134
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	135
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	135
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	135
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	141
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	142
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	142
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	142
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	142
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	142
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	144
4.7	Referenzliste.....	147
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	153
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	158
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	160
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	161
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	199
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	218

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	22
Tabelle 4-2: Patientenrelevante Endpunkte für die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens	32
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsspezifische Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Auswertungspopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-14: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS).....	59
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-16: Ergebnisse für Gesamtüberleben für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren	61
Tabelle 4-17: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben (PFS).....	64
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Endpunkt PFS für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (IRF-Bewertung).....	66
Tabelle 4-20: Ergebnisse für PFS für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (INV-Bewertung)....	68
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Zeit bis zur Tumorprogression (TTP)	70
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zur Tumorprogression (TTP) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Zeit bis zur Tumorprogression für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren	71
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Zeit bis zum Therapieversagen (TTTF)	73
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zum Therapieversagen (TTTF) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Zeit bis zum Therapieversagen für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren	75
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (TTNT)	77
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (TTNT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren.....	79
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (TTBS)	81
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (TTBS)	82
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren.....	83
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (TTAllo)	86
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (TTAllo).....	87
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren.....	88
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Lebensqualität (QoL)	90
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität anhand des EQ-5D	91
Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für das deskriptive System (TTO-Index) der EQ-5D-Fragebögen	92
Tabelle 4-39: Rücklaufquoten der visuellen Analogskala (VAS) der EQ-5D-Fragebögen.....	92
Tabelle 4-40: Ergebnisse für QoL für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren anhand des EQ-5D TTO-Index-Scores (ohne Imputation fehlender Werte).....	93
Tabelle 4-41: Ergebnisse für QoL für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren anhand des EQ-5D TTO-Index-Scores (mit Imputation fehlender Werte)	94
Tabelle 4-42: Ergebnisse für QoL für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren anhand des EQ-5D VAS-Scores (ohne Imputation fehlender Werte)	96
Tabelle 4-43: Ergebnisse für QoL für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren anhand des EQ-5D VAS-Scores (mit Imputation fehlender Werte)	97
Tabelle 4-44: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse (AE).....	99

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse	101
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (Safety-Population; dichotome Analyse)	102
Tabelle 4-47: Ergebnisse für AE gemäß Preferred Term, die bei $\geq 10\%$ der Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren aufgetreten sind (Safety-Population; dichotome Analyse).....	105
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Inzidenz von Periphere Neuropathie (SMQ) für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (Safety-Population; dichotome Analyse).....	107
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Zeit bis zum Abbruch der Behandlung aufgrund einer Neuropathie für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (Safety-Population).....	108
Tabelle 4-50: Ergebnisse für unter der Behandlung aufgetretene periphere Neuropathien Grad ≤ 3 gemäß PT für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (Safety-Population; dichotome Analyse)	108
Tabelle 4-51: Übersicht zu Rückbildung peripherer Neuropathien für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (Safety-Population; dichotome Analyse)	109
Tabelle 4-52: Operationalisierung von Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (MRU)	111
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit - Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (MRU).....	112
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Auftreten von Krankenhausaufenthalten (Hospitalisierungen) für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren	113
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Auftreten ambulanter Arztbesuche für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren	113
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Auftreten von Ausfalltagen für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren	114
Tabelle 4-57: Zusammenfassung der Ergebnisse der AETHERA-Studie für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren und für die Gesamtpopulation	117
Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	127
Tabelle 4-59: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	127
Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	128
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	128
Tabelle 4-62: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	129
Tabelle 4-63: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	131
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	131
Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	132
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	134

Tabelle 4-67: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für Patienten ≥ 2 Risikofaktoren: Brentuximab Vedotin+BSC vs. Placebo+BSC	136
Tabelle 4-68: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	142
Tabelle 4-69: Studiendesign und -methodik der AETHERA-Studie	199
Tabelle 4-70: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die AETHERA-Studie.....	219

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren	61
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für PFS für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (IRF-Bewertung)	67
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für PFS für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (INV-Bewertung)	68
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Tumorprogression für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren	72
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Therapieversagen für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren	75
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren	79
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren	84
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren	88
Abbildung 10: Forest-Plot für QoL für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren anhand des EQ-5D TTO-Index-Scores (ohne Imputation fehlender Werte)	93
Abbildung 11: Forest-Plot für QoL für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren, Mittelwertdifferenzen des EQ-5D TTO-Index-Scores (mit Imputation fehlender Werte)	95
Abbildung 12: Forest-Plot für QoL für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren, Mittelwertdifferenzen des EQ-5D VAS-Scores (ohne Imputation fehlender Werte)	96
Abbildung 13: Forest-Plot für QoL für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren anhand des EQ-5D VAS-Scores (mit Imputation fehlender Werte)	98
Abbildung 14: Flow-Chart der AETHERA-Studie	217

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
A	Ausschlusskriterium
AE	Unter der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent adverse event)
AlloSCT	Allogene Stammzelltransplantation (allogeneic stem cell transplantation)
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count)
ARR	Absolute Risikoreduktion
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (autologous stem cell transplantation)
AST	Aspartataminotransferase
ATA	Anti-therapeutische Antikörper (antitherapeutic antibodies)
β-hCG	Beta-humanes Choriongonadotropin (beta human chorionic gonadotrophin)
BSC	Bestmögliche unterstützende Begleittherapie (best supportive care)
BV	Brentuximab Vedotin
CD30	Cluster of Differentiation 30
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Vollständiges Ansprechen (complete remission)
CRF	Patientendatenerhebungsbogen (case report form)
CSR	Klinischer Studienbericht (clinical study report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
E	Einschlusskriterium
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency

Abkürzung	Bedeutung
EoT	Behandlungsende (end of treatment)
EQ-5D	European Quality of Life Scale 5-Dimensions
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
FDG	Fluordesoxyglucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HbA _{1c}	Hämoglobin A _{1c} (glykosyliertes Hämoglobin)
HL	Hodgkin Lymphom
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
INV	Prüfarzt (investigator)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRF	Unabhängiges Prüfkomitee (independent review facility)
ITT	Intention to treat
i. v.	Intravenös
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
M	Monat
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MRU	Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (medical resource utilization)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
NCI	National Cancer Institute
n. a.	Nicht verfügbar (not available)
n. e.	Nicht erreicht
NLPHL	Noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin Lymphom

Abkürzung	Bedeutung
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PCB	Placebo
PCP	Pneumocystis jiroveci-Pneumonie
PD	Progressive Erkrankung (progressive disease)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PN	Periphere Neuropathie
PP	Per-Protocol
PR	Partielles Ansprechen (partial response)
PT	Preferred Term
QoL	Lebensqualität (quality of life)
r/r	Rezidiert oder refraktär
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)
RF	Risikofaktor
RR	Relatives Risiko
SAE	Unter der Behandlung aufgetretenes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (treatment-emergent serious adverse event)
sALCL	Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom (systemic anaplastic large-cell lymphoma)
SAS	Safety-Analyse Set
SCT	Stammzelltransplantation (stem cell transplantation)
SD	Krankheitsstabilisierung (stable disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	Systemorganklasse (system organ class)
StD	Standardabweichung (standard deviation)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design

Abkürzung	Bedeutung
TTAllo	Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (time to allogeneic transplantation)
TTBS	Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (time from randomization to first B-symptoms)
TTNT	Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (time to next treatment)
TTO	Time-Trade-Off
TTP	Zeit bis zur Tumorprogression (time to progression)
TTTF	Zeit bis zum Therapieversagen (time to treatment failure)
UK	United Kingdom
ULN	Obere Normgrenze (upper limit of normal)
USA	United States of America
VAS	Visuelle Analogskala (visual analogue scale)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
Z	Zyklus

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin für erwachsene Patienten mit CD30+-Hodgkin Lymphom und erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) bewertet. Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit.

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 hat Brentuximab Vedotin im Jahr 2009 den Status „Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten (3, 4). Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesem Fall durch die Zulassung als belegt, sofern der Umsatz des Arzneimittels zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt (5).

Für die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Brentuximab Vedotin im oben genannten Anwendungsgebiet ist daher das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen nachzuweisen. Das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin in Kombination mit der bestmöglichen unterstützenden Begleittherapie (best supportive care, BSC) wird auf Grundlage der SGN35-005 (AETHERA)-Zulassungsstudie gegenüber Placebo in Kombination mit BSC hergeleitet.

Die im Folgenden aufgeführten Endpunkte werden im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant erachtet und zur Darstellung des Ausmaß des Zusatznutzens herangezogen:

- Gesamtüberleben (OS)
- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Zeit bis zur Tumorprogression (TTP)
- Zeit bis zum Therapieversagen (TTTF)
- Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (TTNT)
- Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (TTBS)
- Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (TTAllo)
- Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse
- Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (MRU)

Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde die AETHERA-Zulassungsstudie des pharmazeutischen Unternehmers im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen (1). Eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE[®], EMBASE[®]

und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials sowie eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (www.clinicaltrials.gov, www.clinicaltrialsregister.eu, www.pharmnet-bund.de und www.who.int/ictrp) wurde zusätzlich durchgeführt, um weitere Studien zu identifizieren. In den systematischen Recherchen wurden keine weiteren relevanten Studien identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion von potenziell für die Beantwortung der Fragestellung relevanten Studien sind in Tabelle 4-1 dargestellt. Für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung wurden folgende Informationen berücksichtigt: Patientenpopulation (vorliegendes zugelassenes Anwendungsgebiet), Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp, Publikationstyp, Studiendauer und die Sprache der Publikation.

Studienpopulation: Die relevante Studienpopulation bestand aus erwachsenen Patienten mit einem CD30+ Hodgkin Lymphom (HL) mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT).

Intervention: Als Behandlung relevant war eine Therapie mit 1,8 mg/kg Brentuximab Vedotin als intravenöse Infusion an Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus in Kombination mit der bestmöglichen unterstützenden Begleittherapie gemäß Zulassung.

Vergleichstherapie: Als Vergleichstherapie relevant war eine Behandlung mit der bestmöglichen unterstützenden Begleittherapie oder mit einem anderen für diese Indikation zugelassenen Regime.

Endpunkte: Es musste mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt dargestellt sein.

Studientyp und –dauer: Relevant waren randomisierte kontrollierte Studien von ausreichender Dauer zur Bewertung eines patientenrelevanten Endpunktes.

Publikationstyp und Sprache: Das verfügbare Dokument (Vollpublikation in einem wissenschaftlichen Journal, Registereintrag, Studienbericht, o. ä.) musste den CONSORT-Kriterien entsprechen, dossierrelevante Primärdaten enthalten und in einer westeuropäischen Sprache verfasst sein.

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

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

In einem ersten Schritt wurden die Verzerrungsaspekte der AETHERA-Studie auf Studienebene untersucht. Folgende endpunktübergreifende Kriterien wurden hierbei beurteilt: adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung,

Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte und sonstige Aspekte, die zur Verzerrung führen können. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene wurde entweder als „niedrig“ oder als „hoch“ eingestuft. Eine Einteilung als „niedrig“ wurde vorgenommen, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich war und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorlagen.

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

Die Beschreibung der AETHERA-Studie erfolgte gemäß des seitens des G-BA vorgegebenen Consolidated Standards of Reporting Trial-(CONSORT)-Statements 2010 (6) (siehe Tabelle 4-69).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die berichteten Ergebnisse der nachfolgend dargestellten Endpunkte beziehen sich auf den Datenschnitt vom 14.10.2015.

Die Ergebnisse zum Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens werden zuerst für Patienten mit Vorliegen von ≥ 2 der folgenden Risikofaktoren präsentiert:

- Rezidiv innerhalb von < 12 Monaten oder refraktär nach Erstlinientherapie,
- bestes klinisches Ansprechen (partielles Ansprechen [PR] oder Krankheitsstabilisierung [SD]) auf die letzte Salvage-Chemotherapie,
- Extranodalbefall im Rezidiv,
- B-Symptome im Rezidiv,
- zwei oder mehr vorangegangene Salvage-Chemotherapien.

Anschließend werden die Daten der Gesamtpopulation ergänzend dargestellt.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben lagen für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren Daten von 280 Patienten (144 Brentuximab Vedotin [BV]+BSC und 136 Placebo [PCB]+BSC) vor. Das mediane Gesamtüberleben war zum Zeitpunkt des Datenschnitts in keinem der Behandlungsarme erreicht, es waren zum Zeitpunkt der Analyse 29 (20%) Patienten im Studienarm mit BV+BSC und 29 (21%) Patienten im Studienarm mit PCB+BSC verstorben. Die niedrige Fall- und Ereignisanzahl reichte nicht aus, um einen Unterschied zwischen den Armen aufzudecken (HR 0,95; 95%-KI [0,56; 1,58]; $p = 0,8302$).

Auch in der Gesamtpopulation der AETHERA-Studie war das mediane Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des Datenschnitts in keinem Behandlungsarm erreicht. Ebenso zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Armen hinsichtlich des Gesamtüberlebens (HR 1,12; 95%-KI [0,69; 1,82]; $p = 0,6566$), daher ist es noch nicht möglich eine valide Aussage hinsichtlich dieses Endpunktes zu formulieren. Insgesamt waren zum Zeitpunkt der Analyse 34 (21%) Patienten im BV+BSC-Arm und 31 (19%) Patienten im PCB+BSC-Arm verstorben. Die finalen Daten für das Gesamtüberleben werden 2020 erwartet.

Die Fallzahlplanung der AETHERA-Studie wurde für den primären Endpunkt, das progressionsfreie Überleben, vorgenommen. Zum Zeitpunkt der vorliegenden Analyse lagen für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben Interimsergebnisse vor, die nicht ausreichten, um eine finale Aussage treffen zu können. Gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ist damit für die Nutzendimension Mortalität ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** anzunehmen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Die Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin bei Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren wurde durch den bedeutenden Vorteil im PFS, bewertet durch ein verblindetes unabhängiges Prüfkomitee, und das enge Konfidenzintervall bestätigt. Die Behandlung mit BV+BSC resultierte in einer 30,6-monatigen Verlängerung des PFS im Vergleich zu PCB+BSC (Median 42,9 Monate vs. 12,3 Monate). Das HR zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Therapie mit Brentuximab Vedotin gegenüber Placebo (HR 0,49; 95%-KI [0,34; 0,71]; $p = 0,0001$). Dabei war das Risiko einer Krankheitsprogression oder des Versterbens unter BV+BSC im Vergleich zu PCB+BSC um 51% geringer.

Anhand der Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS lassen sich in beiden Therapiearmen die Anteile der Patienten ableiten, die durch eine ASCT und nachfolgende Therapie geheilt wurden (Plateau-Phase beider Kurven). Die geschätzte Rate für ein progressionsfreies Überleben von mindestens drei Jahren lag unter Therapie mit Brentuximab Vedotin bei ca. 65% im Vergleich zu etwa 35% bei Gabe von Placebo. Somit ist die Wahrscheinlichkeit nach drei Jahren progressionsfrei am Leben zu sein im Brentuximab Vedotin-Arm um 85% höher als im Placebo-Arm.

Zeit bis zur Tumorprogression

Die mediane Zeit bis zur Tumorprogression war im BV+BSC-Therapiearm bei Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren um 30,6 Monate gegenüber dem Placeboarm verlängert (42,9 Monate unter Behandlung mit BV+BSC und 12,3 Monate unter PCB+BSC). Das HR zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Therapie mit Brentuximab Vedotin gegenüber Placebo (HR 0,47; 95%-KI [0,32; 0,68]; $p < 0,0001$). Dabei war das Risiko einer Progression im Brentuximab Vedotin-Arm um 53% reduziert (49 der 144 Patienten [34%] im BV+BSC-Arm und 67 der 136 Patienten [49%] im PCB+BSC-Arm erlitten eine Progression).

Zeit bis zum Therapieversagen

Bei Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren trat ein Therapieversagen im BV+BSC-Arm bei 91 von 144 (63%), im PCB+BSC-Arm bei 93 der 136 (68%) Patienten auf. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die mediane Zeit bis zum Therapieversagen im BV+BSC-Arm fast doppelt so lang wie im PCB+BSC-Arm: 11,6 Monate im Vergleich zu 6,2 Monate im PCB+BSC-Arm. Das HR zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Therapie mit Brentuximab Vedotin gegenüber Placebo (HR 0,72; 95%-KI [0,53; 0,96]; $p = 0,0240$). Das Risiko für ein Therapieversagen war somit im Brentuximab Vedotin-Arm um 28% reduziert.

Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung

Bei Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren war im BV+BSC-Arm der Median der Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht, wohingegen die mit PCB+BSC-behandelten Patienten eine mediane Zeit von 13,1 Monaten bis zum Beginn einer Folgetherapie aufwiesen. Das Risiko der Notwendigkeit einer Folgetherapie war im Brentuximab Vedotin-Arm um 63% reduziert (HR 0,37; 95%-KI [0,25; 0,53]; $p < 0,0001$). Insgesamt benötigten 44 von 144 Patienten (31%) im BV+BSC- und 80 von 136 Patienten (59%) im PCB+BSC-Arm eine Folgetherapie.

Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen

Bei Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren war zum Zeitpunkt des Datenschnitts die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen in keinem der Behandlungsarme erreicht. Die relativen Häufigkeiten für das Auftreten mindestens eines der drei B-Symptome (ungewollter Gewichtsverlust, unerklärliches Fieber und Nachtschweiß) waren in beiden Therapiearmen mit 14% (20 von 144 Patienten) im BV+BSC-Arm und 15% (20 von 133 Patienten) im PCB+BSC-Arm nahezu identisch. Bezogen auf die Zeit bis zum Auftreten mindestens eines der drei B-Symptome war das Risiko in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (HR 0,79; 95%-KI [0,42; 1,47]; $p = 0,4545$), jedoch war die Zeit bis zum Auftreten von Fieber (HR 0,34; 95%-KI [0,12; 0,96]; $p = 0,0324$) und Nachtschweiß (HR 0,36, 95%-KI [0,15; 0,89]; $p = 0,0215$) im BV-BSC-Arm signifikant verringert.

Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation

Bei Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren zeigte sich ein bedeutender Unterschied in der Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt erhielten 11 Patienten (8%) im BV+BSC-Arm und 23 Patienten (17%) im PCB+BSC-Arm eine nachfolgende allogene Stammzelltransplantation. Die mediane Zeit bis zum Beginn einer allogenen Stammzelltransplantation war in beiden Behandlungsgruppen zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht erreicht, jedoch zeigte das HR einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Therapie mit Brentuximab Vedotin gegenüber Placebo (HR 0,41; 95%-KI [0,20; 0,85]; $p = 0,0129$). Somit war das Risiko für eine allogene Stammzelltransplantation im Brentuximab Vedotin-Arm um 59% reduziert.

Die Ergebnisse dieser Morbiditätsendpunkte für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren übertrugen sich auf die Gesamtpopulation.

Die Therapie mit Brentuximab Vedotin führt unter anderem zu einer bisher nicht erreichten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und einer deutlichen Verzögerung der nächsten Therapie. Insbesondere im Hinblick auf die erstmalige Verfügbarkeit einer Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet, für das bislang lediglich palliative Therapieoptionen zur Verfügung standen, sind die hier gezeigten Vorteile von Brentuximab Vedotin von beachtlichem Wert.

Gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ist auf Grundlage der robusten Studienergebnissen und der hohen Ergebnissicherheit der Nutzendimension Morbidität ein **erheblicher Zusatznutzen** belegt.

Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren anhand des Time-Trade-Off (TTO)-Index-Scores und der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens European Quality of Life Scale 5-Dimensions (EQ-5D) erhoben. Der mittlere Score der visuellen Analogskala (VAS) im BV+BSC-Arm stieg von 77,91 zu Studienbeginn auf 84,79 nach 24 Monaten. Auch im PCB+BSC-Arm stieg der Mittelwert von 78,64 zu Studienbeginn auf 83,86 zum Behandlungsende (nach 24 Monaten) an. Die größte Mittelwertdifferenz zwischen beiden Therapiearmen lag nach drei Monaten bei -2,27 (95%-KI [-7,22; 2,68]; $p = 0,3664$) und war somit zu allen Zeitpunkten deutlich kleiner als die für den EQ-5D VAS-Score vorgeschlagene minimale klinisch relevante Differenz (minimal important difference, MID) für Tumorpatienten mit einem Wert von 7. Auch nach Imputation fehlender Werte durch Fortschreibung der letzten Beobachtung zeigten sich zu keinem Zeitpunkt relevante Unterschiede zwischen den Studienarmen, da die gemessenen Mittelwertdifferenzen weder statistisch signifikant waren noch in einem durch den MID-Wert definierten relevanten Bereich lagen.

Insgesamt zeigte sich für die Lebensqualität, sowohl mit als auch ohne Imputation fehlender Werte, weder ein klinisch relevanter, noch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Diese Beobachtung wurde sowohl für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren, als auch für die Gesamtpopulation gemacht. Trotz des Vergleiches einer aktiven Substanz mit einem inaktiven Komparator zeigte die Lebensqualität keine Anhaltspunkte für einen Unterschied von BV+BSC gegenüber PCB+BSC. Somit kann von einer vergleichbaren Lebensqualität in beiden Studienarmen ausgegangen werden.

Für die Nutzendimension Lebensqualität liegt daher gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** vor.

Sicherheit

Bei der Interpretation der Ergebnisse zur Verträglichkeit ist zu beachten, dass der Zusatznutzen von Brentuximab Vedotin im Vergleich zu Placebo dargestellt wird, es wird also eine biologisch aktive Substanz mit einem inaktiven Komparator verglichen. Bei einem solchen Vergleich ist ein häufigeres Auftreten von unerwünschten Ereignissen auf Seiten der aktiven Substanz im Vergleich zum inaktiven Komparator zu erwarten. Eine Bewertung der Sicherheitsendpunkte muss daher unter Berücksichtigung der erwünschten therapeutischen Effekte der aktiven Substanz durchgeführt werden.

Insgesamt trat bei 98% (143/146) der Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren unter Therapie mit BV+BSC und 87% (115/132) der Patienten unter Behandlung mit PCB+BSC mindestens ein unerwünschtes Ereignis jeglichen Schweregrades auf. Auch in Zusammenhang mit der Behandlung stehende unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades traten unter Therapie mit BV+BSC mit 87% (127/146) statistisch signifikant häufiger auf als unter PCB+BSC mit 45% (60/132) ($p < 0,0001$). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 24% (35/146) der Patienten im BV+BSC-Arm und bei 14% (18/132) im PCB+BSC-Arm auf (RR 1,76; 95%-KI [1,05; 2,95]; $p = 0,0325$). Dennoch zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von in Zusammenhang mit der Behandlung stehenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zwischen den Behandlungsarmen (11% [16/146 Patienten] Brentuximab Vedotin gegenüber 5% [6/132 Patienten] Placebo (RR 2,41; 95%-KI [0,97; 5,98]; $p = 0,0732$).

Das Auftreten von peripheren Neuropathien (PN) wurde neben den üblichen Sicherheitsendpunkten zusätzlich ausgewertet, da diese unter BV-Behandlung bekanntermaßen vermehrt auftreten. Bei 140/146 Patienten (96%) im BV+BSC-Arm und 26/132 Patienten (20%) im PCB+BSC-Arm wurde mindestens eine periphere Neuropathie berichtet. Zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung hatte sich die PN jedoch bei dem Großteil der Patienten zurückgebildet. Bei 18% (17/96) der Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm und bei 74% der Patienten (17/23) im Placebo-Arm bildete sich die unter der Behandlung aufgetretene PN noch während der Therapie zurück. Zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung hatten sich im Brentuximab Vedotin-Arm bereits bei 66% der Patienten (63/146) und im Placebo-Arm bei 87% der Patienten (20/132) alle PN zurückgebildet.

Für Patienten in der Gesamtpopulation lagen ähnliche Ergebnisse in Bezug auf unerwünschte Ereignisse vor.

Inanspruchnahme medizinischer Leistungen

Bei Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren war die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung in beiden Therapiearmen vergleichbar (BV+BSC 42% [60/144 Patienten] vs. PCB+BSC 40% [55/136 Patienten]; $p = 0,9034$), hingegen lag die Hospitalisierungsrate pro Patientenjahr bei BV+BSC-behandelten Patienten mit 0,54 deutlich unterhalb der Rate von 0,74 der mit PCB+BSC-behandelten Patienten ($p = 0,0037$). Die Anzahl der Patienten im BV+BSC-Arm, die mindestens einen ambulanten Arztbesuch benötigten, war geringer als im PCB+BSC-Arm (BV+BSC 71% [102/144 Patienten] vs. PCB+BSC 81% [110/136 Patienten];

$p = 0,0525$). Auch die mediane Anzahl ambulanter Besuche war geringer und betrug 7 im BV+BSC-Arm, wohingegen im PCB+BSC-Arm mehr als doppelt so viele Arztbesuche (Median 15,0) notwendig waren. Die Rate ambulanter Arztbesuche je Patientenjahr war im BV+BSC-Arm deutlich niedriger als im PCB+BSC-Arm (8,37 versus 12,53; $p < 0,0001$). Auch die mediane Anzahl der Ausfalltage lag im Brentuximab Vedotin-Arm mit 15,0 Tagen deutlich unterhalb des Medians der Patienten, die mit PCB+BSC behandelt wurden (26,5 Tage). Somit zeigt sich auch hier ein positiver Trend für die Behandlung mit Brentuximab Vedotin im Vergleich zu Placebo; die Effektschätzer RR, OR und ARR ergaben hingegen keinen signifikanten Unterschied.

Für die Patienten in der Gesamtpopulation zeigten sich in Bezug auf die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen ähnliche Ergebnisse.

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und der bestehenden Vorbelastung aller Patienten durch Chemotherapie in der ersten Linie, anschließender Konditionierung mit Chemotherapie gefolgt von Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation zeigt sich eine gute Verträglichkeit mit akzeptablem Sicherheitsprofil von Brentuximab Vedotin. Die aufgetretenen PN bildeten sich bis zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung bei der Mehrheit der Patienten zurück. Durch die große Anzahl an PN im PCB+BSC-Arm ist davon auszugehen, dass Patienten aufgrund vorheriger Therapien bereits PN erlitten und diese erneut auftraten und dadurch mit einer Überschätzung der Ereignisse zu rechnen ist. Trotz vermehrter Häufigkeiten und höherer Schweregrade der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse, ist die Anzahl der Hospitalisierungen und Anzahl an Ausfalltagen zwischen den Behandlungsarmen ähnlich. Es liegt sogar ein positiver Trend zugunsten von BV im Hinblick auf eine geringere Anzahl an ambulanten Arztbesuchen vor. In der Gesamtschau der Ergebnisse für die Nutzendimension Sicherheit **ist kein zusätzlicher Schaden** durch Brentuximab Vedotin im Vergleich zu Placebo festzustellen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Brentuximab Vedotin ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen. In diesem Fall gilt der medizinische Zusatznutzen gemäß § 35a Abs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt. Zusammenfassend ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des erhöhten Rezidiv- oder Progressionsrisikos in der vorliegenden Zielpopulation nach ASCT als **beträchtlich** einzustufen. Brentuximab Vedotin eröffnet dieser kleinen Patientengruppe mit hohem Behandlungsbedarf erstmalig die Möglichkeit einer kurativen Therapie und damit die Chance auf Heilung, die Verlängerung des Therapieansprechens nach ASCT, Verlängerung der progressionsfreien Zeit und des Gesamtüberlebens, Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Behandlung sowie zur nächsten allogenen Transplantation bei gleichbleibender Lebensqualität und insgesamt guter Verträglichkeit sowie akzeptablem Sicherheitsprofil.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin für erwachsene Patienten mit CD30+ Hodgkin Lymphom mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) bewertet. Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Zur Selektion der für die Beantwortung der Fragestellung relevanten Studien wurden prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien verwendet. Es wurden Kriterien für die Population, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp, die Studiendauer sowie die Sprache definiert; siehe Tabelle 4-1.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Details
E1	Population	Erwachsene Patienten mit CD30+ Hodkin Lymphom mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer autologen Stammzelltransplantation. <u>Begründung:</u> Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes
E2	Intervention	Behandlung mit Brentuximab Vedotin+BSC in der zugelassenen Dosierung. <u>Begründung:</u> Behandlungsschema des zu bewertenden Arzneimittels im vorliegenden Anwendungsgebiet
E3	Vergleichstherapie	Placebo+BSC oder eine andere für diese Indikation zugelassene Behandlung <u>Begründung:</u> Placebo+BSC ist der Komparator der Zulassungsstudie
E4	Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse <u>Begründung:</u> Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens sind Studien mit patientenrelevanten Endpunkten nach § 5 Abs. 2 VerfO heranzuziehen.
E5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT). <u>Begründung:</u> Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerfO.
E6	Publikationstyp	Dokument (Vollpublikation in einem wissenschaftlichen Journal, Registereintrag, Studienbericht, o. ä.) entspricht den CONSORT-Kriterien und enthält dossierrelevante Primärdaten. <u>Begründung:</u> Zur Nutzenbewertung herangezogene Dokumente müssen den international anerkannten wissenschaftlichen Qualitätsstandards entsprechen.

Einschlusskriterien		Details
E7	Studiendauer	Die Studiendauer muss für die Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein, wird aber nicht anderweitig eingeschränkt.
E8	Sprache	Dokument liegt in einer westeuropäischen Sprache vor.
Ausschlusskriterien		Details
A1	Population	Kinder und Jugendliche, sowie Patienten mit abweichenden Indikationen.
A2	Intervention	Behandlung mit anderen Wirkstoffen; Behandlung mit abweichenden Dosierungen oder Formulierungen von Brentuximab Vedotin.
A3	Vergleichstherapie	Behandlung mit antineoplastischen Wirkstoffen.
A4	Endpunkte	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet.
A5	Studientyp	Fallberichte, einarmige Studien, nicht randomisierte Studien, Meta-Analysen, etc.
A6	Publikationstyp	Publikationen ohne Peer-Review, Review-Artikel, Kongress-Abstracts, Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen.
A7	Studiendauer	Studiendauer nicht ausreichend, um valide Daten zu erheben.
A8	Sprache	Keine westeuropäische Sprache.
A: Ausschlusskriterium; BSC: Bestmögliche unterstützende Begleittherapie; CD30: Cluster of Differentiation 30; E: Einschlusskriterium; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VerFO: Verfahrensordnung		

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin wurde am 08.06.2016 eine bibliografischen Literaturrecherche zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchgeführt. Primärliteratur wurde in den medizinischen Literaturdatenbanken MEDLINE[®] (Internetpräsenz PubMed, URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), EMBASE[®] sowie dem Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, (<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced>)) gesucht. Für die Recherche in MEDLINE[®] und EMBASE[®] wurde die Plattform Ovid (<http://ovidsp.ovid.com/>) herangezogen. Da eine Suchstrategie nicht auf alle Datenbanken übertragbar ist, wurde für jede Datenbank eine individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewendet. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Gemäß den Empfehlungen des G-BA für die bibliografische Literaturrecherche wurde in MEDLINE[®] und EMBASE[®] der validierte RCT-Filter nach Wong et al. 2006 angewendet (7).

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Eine systematische Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern wurde am 08.06.2016 durchgeführt, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien vollständig identifiziert werden. Es wurden folgende Studienregister durchsucht:

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov),
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu),
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>),
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>).

Es wurden individuell an die jeweiligen Register angepasste Suchstrategien verwendet. Die Suche erfasste abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien. Die Ergebnisse der Registersuche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt, eine Dokumentation der Suchstrategien findet sich in Anhang 4-B.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Selektion der relevanten Studien aus der Studienregistersuche und bibliografischen Literaturrecherche (siehe Abschnitt 4.2.3.2 und Abschnitt 4.2.3.3) wurde unter Einhaltung der Qualitätskriterien der Cochrane Collaboration von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt (8). Diese stützten sich in ihrer Entscheidung auf die im Voraus festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-1). Diskrepanzen wurden durch Diskussion im Konsens gelöst, gegebenenfalls durch die Einbeziehung eines dritten Reviewers.

Der Selektionsprozess erfolgte in zwei unabhängig voneinander durchgeführten Schritten. In einem ersten Schritt wurden Titel- und Abstracts gesichtet und Publikationen ausgeschlossen, die eindeutig als nicht relevant eingestuft wurden. In einem nächsten Schritt wurden die Volltexte potenziell relevanter Publikationen gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Erfüllte eine Studie alle Einschlusskriterien, so wurde diese in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen (siehe Tabelle 4-5).

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien wurde sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene bewertet. Ausgehend von den Studienberichten (clinical study report, CSR) und den verfügbaren Publikationen der

Studienergebnisse erfolgte die Bewertung der Verzerrungsaspekte der eingeschlossenen Studien auf Basis der Allgemeinen Methoden Version 4.2 des IQWiG sowie der Verfahrensordnung des G-BA (9, 10).

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

A. Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

B. Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

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

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

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Aus den Studienberichten und Volltextpublikationen wurden alle relevanten Informationen zur Studienmethodik und den Studienergebnissen extrahiert und in den entsprechenden Abschnitten im Dossier dargestellt. Die Darstellung der randomisierten kontrollierten Studie wurde gemäß Consolidated Standards of Reporting Trials Statement (CONSORT)-Vorgaben dokumentiert und ist für die AETHERA-Studie in Anhang 4-E hinterlegt (6).

Die Methodik der AETHERA-Studie, die Interventionen und die Patientencharakteristika sind in Tabelle 4-7, Tabelle 4-8, Tabelle 4-9 und Tabelle 4-10 dargestellt.

Nicht randomisierte Studien oder weitere Unterlagen wurden in die Nutzenbewertung im vorliegenden Dossier nicht eingeschlossen.

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

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin im vorliegenden Anwendungsgebiet wird anhand der AETHERA-Studie quantifiziert. Die nachfolgend dargestellten Ergebnisse der AETHERA-Studie basieren auf der Auswertung der Population von erwachsenen Patienten mit einem CD30+ HL und erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach autologer Stammzelltransplantation (ASCT). Für alle Endpunkte werden zunächst die Ergebnisse der Patientenpopulation mit ≥ 2 Risikofaktoren und anschließend die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt. Die Auswirkung des erhöhten Risikos auf den klinischen Nutzen wurde anhand folgender Risikofaktoren analysiert:

- Rezidiv innerhalb von < 12 Monaten oder refraktär nach Erstlinientherapie.
- Bestes klinisches Ansprechen (Partielles Ansprechen oder Krankheitsstabilisierung) auf die letzte Salvage-Chemotherapie.
- Extranodalbefall im Rezidiv.
- B-Symptome im Rezidiv.
- zwei oder mehr vorangegangene Salvage-Chemotherapien.

Die Ergebnisse basieren auf den Auswertungen des Studienberichts, post-hoc durchgeführten Analysen und weiteren publizierten Quellen (siehe Abschnitt 4.6).

Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der Studienpopulation der AETHERA-Studie wurden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Charakteristika dargestellt, um die jeweiligen Studienarme adäquat zu beschreiben. Die Parameter umfassen:

Demografische Charakteristika

- Alter (18 Jahre und älter)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Körpergewicht (≤ 100 kg, > 100 kg)
- Ethnie (asiatisch, schwarz oder afro-amerikanisch, weiß, andere)
- Allgemeinzustand nach ECOG (0, 1)

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Zeit von HL-Diagnose zur ersten Dosis (Monate)
- Krankheitsstadium bei initialer HL-Diagnose (I, II, III, IV, unbekannt)
- Knochenmarkbefall nach Versagen der Erstlinientherapie
- B-Symptome nach Versagen der Erstlinientherapie
- Extranodalbefall bei prä-ASCT-Rezidiv
- PET-Status vor ASCT (FDG-positiv, FDG-negativ, nicht durchgeführt)

Die Patientencharakteristika der AETHERA-Studie sind in Tabelle 4-9, Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11 zu finden.

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden die im SGB V in § 35 Abs. 1b genannten patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit aus den Ergebnissen der Zulassungsstudie berichtet (Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Patientenrelevante Endpunkte für die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens

Patientenrelevante Endpunkte	Darstellung in der AETHERA-Studie
Mortalität	Gesamtüberleben (OS)
Morbidität	Progressionsfreies Überleben (PFS) Zeit bis zur Tumorprogression (TTP) Zeit bis zum Therapieversagen (TTTF) Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (TTNT) Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (TTBS) Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (TAllo)
Lebensqualität (QoL)	Lebensqualität gemessen anhand des Fragebogens EQ-5D <ul style="list-style-type: none"> • TTO-Index-Score • VAS-Score
Sicherheit	Unerwünschte Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> • Alle unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse jeglichen Schweregrades (treatment-emergent adverse events, AE) • In Zusammenhang mit der Behandlung stehende unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades (treatment-related adverse events) • Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 • Alle unter der Behandlung aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (treatment-emergent serious adverse events, SAE) • In Zusammenhang mit der Behandlung stehende schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (treatment-related serious adverse events) • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten • Unerwünschte Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ der Patienten beobachtet wurden • Inzidenz von Neuropathien Inanspruchnahme medizinischer Leistungen <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten von Hospitalisierungen • Auftreten von ambulanten Arztbesuche • Auftreten von Ausfalltagen
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Scale 5-Dimensions; TTO: Time-Trade-Off; VAS: Visuelle Analogskala	

Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der Endpunkte

Brentuximab Vedotin ist das einzige Arzneimittel mit einer Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem CD30+ HL und erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT.

Mortalität

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

In der AETHERA-Studie wurde das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt erhoben.

Validität und Patientenrelevanz: Das Gesamtüberleben ist, aufgrund der objektiven Definition und Messbarkeit, sowie der bereits im Endpunkt enthaltenen Nutzen-Risiko-Abwägung, einer der wichtigsten Endpunkte in der Onkologie (11). Die Verwendung des Gesamtüberlebens zur Beschreibung des medizinischen Nutzens einer antineoplastischen Medikation im Rahmen klinischer Studien wird in der Praxis jedoch durch eine Reihe von Faktoren erschwert:

- Es bedarf sehr langer Beobachtungs- und somit Studiendauern, bis alle Ereignisse eingetreten sind, um den Endpunkt zu erheben (12, 13).
- Es sind im Vergleich zu anderen Endpunkten hohe Ereignisraten notwendig, um in einem vergleichbaren Zeitraum statistisch belastbare Aussagen treffen zu können (13, 14).
- Wird den Patienten im Vergleichsarm nach Studienende oder –abbruch die Prüfmedikation zur Verfügung gestellt, kann möglicherweise der Behandlungseffekt unterschätzt werden (Cross-over- bzw Roll-over-Effekt) (15, 16).

Aus diesen Gründen wird in klinischen Studien, insbesondere bei seltenen Erkrankungen, häufig nicht das Gesamtüberleben als primärer Endpunkte gewählt.

Operationalisierung: Das Gesamtüberleben wird erfasst durch die Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Eintreten des Todes, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (14.10.2015) war sowohl für die Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren als auch für die Gesamtpopulation in beiden Behandlungsarmen die mediane Überlebenszeit noch nicht erreicht, somit liegen bislang nur Interimsergebnisse für diesen Endpunkt vor.

Morbidität

Zur Darstellung der Morbidität wurden die Endpunkte progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Tumorprogression, Zeit bis zum Therapieversagen, Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung, Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen und die Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation für die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS wurde in der AETHERA-Studie als primärer Endpunkt definiert.

Validität und Patientenrelevanz: Das PFS erfasst einen Zeitraum zurückgehender oder stabiler Krankheitslast, der mit wenigen erkrankungsbedingten Beschwerden und geringer Symptomatik einhergeht. Aufgrund der Möglichkeit schnell statistisch belastbare Ergebnisse mit einer geringeren Anzahl von Studienteilnehmern im Vergleich zum OS zu generieren, findet das progressionsfreie Überleben in der Indikation Hodkin Lymphom, sowie auch in der gesamten Onkologie, breite Anwendung. Der Endpunkt wird von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als patientenrelevant angesehen und zur Evaluation von antineoplastischen Medikationen verwendet (12, 13, 17-21). Dieser Einschätzung wird im vorliegenden Dossier gefolgt und daher wird das PFS zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

Der Endpunkt unterliegt keiner subjektiven Interpretation und wird als valide erachtet.

Operationalisierung: PFS wird definiert als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Die Krankheitsprogression wurde anhand der modifizierten Kriterien des Ansprechens für maligne Lymphome (Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma) nach Cheson bewertet (22). Die Beurteilungen wurden verblindet durch das unabhängige zentrale Prüfkomitee (IRF) durchgeführt. Das IRF wertete dazu die verschiedenen, hierfür erhobenen CT-Scans des Thorax, Abdomens und Beckens zu Studienbeginn, in den Monaten 3, 6, 9, 12, 18 und 24 nach Gabe der ersten Dosis sowie zu Studienende aus.

Endpunkt: Zeit bis zur Tumorprogression (TTP)

Validität und Patientenrelevanz: Neben dem PFS ist die Zeit bis zur Tumorprogression gemäß der anerkannten Standards in klinischen Studien zu berücksichtigen (18, 23, 24). Die TTP ist ebenso wie das PFS ein Maß für die seitens der Patienten direkt erlebbaren Vorteile im Sinne einer symptomfreien Zeit ohne Rezidiv oder ohne Zunahme der Tumorlast. Die Zeit bis zur Tumorprogression ist ein wissenschaftlich anerkanntes direktes Maß der Tumorerkrankung und eine klinisch valide Zielgröße der Morbidität. Der Endpunkt TTP ist somit patientenrelevant.

Der Endpunkt unterliegt keiner subjektiven Interpretation und wird als valide erachtet.

Operationalisierung: Der Endpunkt Zeit bis zur Tumorprogression wird definiert als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Eintritt einer Progression der Erkrankung, ermittelt durch das unabhängige Prüfkomitee.

Endpunkt: Zeit bis zum Therapieversagen (TTTF)

Validität und Patientenrelevanz: Die Zeit bis zum Therapieversagen misst die symptomfreie Zeit ohne Rezidiv oder Tumorlast direkt. Der Unterschied zum PFS besteht vor allem in der Berücksichtigung von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen. Der Endpunkt bildet somit neben den direkten Krankheitsfolgen wie Progression oder Tod auch die negativen Behandlungsfolgen (Abbruch wegen Nebenwirkungen) ab. Der Endpunkt ist also als Synthese von jeweils einzelnen patientenrelevanten Mortalitäts-, Morbiditäts- und Sicherheitsendpunkten anzusehen und somit als Ganzes ebenfalls als patientenrelevant zu

erachten. Die TTF ist ebenso wie die Zeit bis zur Tumorprogression ein wissenschaftlich anerkanntes direktes Maß der Tumorerkrankung und eine klinisch valide Zielgröße (18, 23, 24).

Der Endpunkt unterliegt keiner subjektiven Interpretation und wird als valide erachtet.

Operationalisierung: Der Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen bewertet durch das IRF wird definiert als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zum ersten Eintreten eines der folgenden Ereignisse:

- frühzeitiger Therapieabbruch (Patienten erhielten < 16 Zyklen aufgrund einer Krankheitsprogression, Toxizität, Patientenwunsch oder Prüfarzentscheidung);
- Beginn einer nachfolgenden HL-Krebstherapie (autologe oder allogene Stammzelltransplantation, originär als geheilt betrachtet, wurde als Ereignis gewertet. Im Fall einer potenziell geheilten Population ist die Notwendigkeit einer subsequenten Transplantation als Therapieversagen zu werten);
- Krankheitsprogression, einschließlich Progressionsereignisse während der Nachbeobachtung (Follow-up-Zeit);
- Tod aufgrund jeglicher Ursache.

Endpunkt: Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (TTNT)

Validität und Patientenrelevanz: Die Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung stellt die klinisch direkt messbare Verzögerung der nächsten Therapielinie dar und ist somit unmittelbar patientenrelevant, da die Hinauszögerung einer weiteren Therapielinie für den Patienten mit einer längeren symptom- sowie progressionsfreien Zeit einhergeht. Ferner ist die TTNT in der Regel mit einer Verlängerung des behandlungsfreien Intervalls verbunden. Der Beginn der nächsten Behandlung bedeutet generell den Wechsel der Therapie. Dies geht für den Patienten mit neuen therapieassoziierten Nebenwirkungen und einer starken psychischen Belastung einher.

Der Endpunkt unterliegt keiner subjektiven Interpretation und wird als valide erachtet.

Operationalisierung: Der Endpunkt TTNT bewertet durch das IRF wird definiert als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Erhalt einer durch den Prüfarzt berichteten Folgetherapie zur Behandlung des Hodgkin Lymphoms nach vorheriger Therapie mit Placebo oder Brentuximab Vedotin. Patienten, die keine Folgetherapie erhielten, wurden am Tag ihrer letzten Follow-up-Visite zensiert.

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

Unter B-Symptomen versteht man die für den Patienten spürbaren und belastenden Symptome Gewichtsverlust (ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10% Körpergewicht innerhalb von sechs Monaten), unerklärliches Fieber (mindestens 38°C Körpertemperatur) und Nachtschweiß mit erforderlichem Wäschewechsel.

Validität und Patientenrelevanz: Die B-Symptomatik steht in engem Zusammenhang mit hochmalignen lymphatischen Tumoren und wird daher als lymphombedingtes Symptom angesehen, ferner ist es mit einem negativen prognostischen Wert assoziiert (siehe Modul 3). Der Parameter TTBS ist direkt durch die Patienten erfahrbar und somit ebenfalls unmittelbar patientenrelevant.

Der Endpunkt unterliegt keiner subjektiven Interpretation und wird als valide erachtet.

Operationalisierung: TTBS umfasst die Zeitspanne von der Randomisierung bis zur erstmaligen Dokumentation von mindestens einem B-Symptom. Das Auftreten von B-Symptomen ist nur für die Patienten definiert, die zu Studienbeginn frei von jeglichen B-Symptomen waren; die Ergebnisse werden für Patienten mit mindestens einem B-Symptom nach Behandlungsbeginn dargestellt.

Endpunkt: Zeit bis zum Beginn einer allogenen Stammzelltransplantation (TTAllo)

Validität und Patientenrelevanz: Die allogene Stammzelltransplantation (allogeneic stem cell transplantation, alloSCT) stellt für die Patienten häufig einen riskanten Eingriff dar, da das Risiko für das Auftreten schwerster Nebenwirkungen, wie beispielsweise einer Graft-versus-Host-Reaktion, sehr hoch ist. Daher ist die Verzögerung der Zeit bis zur Notwendigkeit einer alloSCT für alle Patienten von höchster klinischer Relevanz und ein wichtiger klinischer Vorteil. Zudem ist diese Therapie mit einer relativ langen Verweildauer der Patienten im Krankenhaus (mittlere Verweildauer von 50 Tagen pro Patient) verbunden, was für die Patienten eine starke psychische Belastung bedeutet und zusätzlich für die Kostenträger hohe Ausgaben impliziert.

Der Endpunkt unterliegt keiner subjektiven Interpretation und wird als valide erachtet.

Operationalisierung: TTAllo wurde durch den Prüfarzt erfasst und dokumentiert die Zeitspanne von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten allogenen Transplantation. Sollte der Patient keine allogene Transplantation erhalten haben, so wurde er mit dem letzten Follow-Up Datum zensiert.

Lebensqualität

Endpunkt: Lebensqualität (QoL) gemessen anhand EQ-5D

Das Hodgkin Lymphom, wie auch die antineoplastische Therapie, kann mit Symptomen bzw. Nebenwirkungen einhergehen, die erhebliche Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens sowie die soziale Funktionsfähigkeit der Patienten haben und zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. Deshalb ist die Entwicklung wirksamer Therapien, die keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität haben, besonders in der Onkologie von hoher Bedeutung. Im Rahmen klinischer Studien wird die Lebensqualität, die sich aus krankheitsbezogenen physischen, psychischen und sozialen Aspekten zusammensetzt, aus diesen Gründen regelhaft erfasst.

Validität und Patientenrelevanz: Gemäß der aktuellen VerFO des G-BA ergibt sich die Patientenrelevanz der Lebensqualität aus Kapitel 5, § 3 Abs. 1 und 2 (9).

Der EQ-5D ist ein allgemeiner, krankheitsübergreifender, standardisierter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität. Er besteht aus zwei Teilbereichen: einem deskriptiven System, das mittels Time-Trade-Off (TTO) zu einem Score zusammengefasst wird und einer visuellen Analogskala (Visual Analogue Scale, VAS), die den globalen Gesundheitszustand abfragt und direkt zur Bewertung der Lebensqualität verwendet werden kann (25). Der EQ-5D ist ein validierter und international anerkannter Fragebogen, der auch zur Evaluation der Lebensqualität von Krebspatienten geeignet ist (26-28).

Der Endpunkt unterliegt als validiertes Instrument keiner subjektiven Interpretation und wird deshalb als valide erachtet.

Operationalisierung: Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte mittels des EQ-5D 3L-Fragebogens zu jeder planmäßigen Visite, am Behandlungsende sowie in den Monaten 15, 18, 21 und 24 nach der ersten Dosis. Die Daten der ausgeschiedenen Patienten wurden alle 3 Monate bis Monat 24 per Telefon oder im behandelnden Zentrum erhoben.

Sicherheit

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

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

Unerwünschte Ereignisse sind valide Endpunkte, da sie zu einer Verkürzung der Lebenserwartung, Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität führen und somit als direkt patientenrelevant betrachtet werden.

Operationalisierung: Im Rahmen der Sicherheit wurde die Anzahl aller unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, in Zusammenhang mit der Behandlung aufgetretenen unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschter Ereignisse, unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3 , unerwünschte Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ der Patienten beobachtet wurden, die Inzidenz von Neuropathien, und die Zeit bis zum Eintreten von Neuropathien erfasst. Das Auftreten dieser Ereignisse wurde durch das Studienpersonal oder den Prüfarzt kontinuierlich erfragt oder durch die Studienteilnehmer spontan berichtet. Unerwünschte Ereignisse wurden anhand der Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 bewertet und nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 13 oder höher kodiert.

Endpunkt: Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (MRU)

Die Darstellung des Endpunktes Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (medical resource utilization, MRU) erfolgt anhand unter der Behandlung aufgetretenen Hospitalisierungen, des Auftretens ambulanter Arztbesuche und der Ausfalltage, die den Arbeitsausfall der Betroffenen widerspiegeln.

Validität und Patientenrelevanz: Sowohl die Vermeidung von Hospitalisierungen als auch die Verminderung der Anzahl ambulanter Arztbesuche stellen für den Patienten einen direkt erlebbaren Vorteil dar; zumeist sind auch Familienangehörige davon betroffen, die den Patienten zu den erforderlichen Maßnahmen begleiten. Desweiteren bedeutet ein Ausfall im Beruf für die meist jungen Patienten zumeist einen tiefen Einschnitt, der sowohl sozialer als auch finanzieller Natur ist. Die Betroffenen sind zudem oftmals nur eingeschränkt fähig, am alltäglichen Leben im Familien- und Freundeskreis teilzunehmen – abhängig vom Alter der Patienten kann soziale Isolation die Folge sein. Der Parameter MRU ist somit ein Maß für die Abschätzung der Folgen der Beschwerden und Komplikationen der Erkrankung, d. h. der Morbidität. Eine Verminderung oder Vermeidung der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen ist somit für alle Patienten von klinischer Relevanz und patientenrelevant.

Durch den direkten Patientenbezug, den Einfluss auf das Gesundheitssystem und aufgrund der verzerrungsfreien Erfassung wird dieser Endpunkt als valide erachtet.

Operationalisierung: Der dichotome Endpunkt MRU umfasst Maßnahmen zur medizinischen Versorgung. Er wurde als explorativer Endpunkt erhoben und vom Zeitpunkt der Gabe der ersten Studienmedikation bis Monat 24 erfasst. Folgende Aspekte wurden analysiert:

- Anzahl an Hospitalisierungen
- Anzahl an ambulanten Arztbesuchen
- Anzahl an Ausfalltagen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-

Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 0).

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

Da in den Literaturrecherchen zu Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Brentuximab Vedotin im Anwendungsgebiet nur eine Studie identifiziert wurde, wurden keine Meta-Analysen im vorliegenden Dossier durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

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

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

Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde das PFS durch Prüfarzt-Bewertung ausgewertet. Die für diese Analyse verwendete Methodik entsprach der Analyse von PFS durch IRF-Bewertung. Es lagen keine methodischen Abweichungen vor, das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird als „niedrig“ eingestuft und entspricht dem Verzerrungspotenzial der IRF-Bewertung.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Gemäß den Vorgaben des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen für Orphan Drugs (9, 29) sowie aufgrund der geringen Patientenzahlen in der vorliegenden AETHERA-Studie wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Die Darstellung von Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren entfällt daher an dieser Stelle.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen

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

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

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

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

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

wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
AETHERA-Studie	ja	ja	laufend	Behandlung: 12 Monate Nachbeobachtung: 24 Monate	<ul style="list-style-type: none"> • BV + BSC • PCB+BSC

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

Die Informationen in Tabelle 4-3 geben den Stand zum 30.06.2016 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

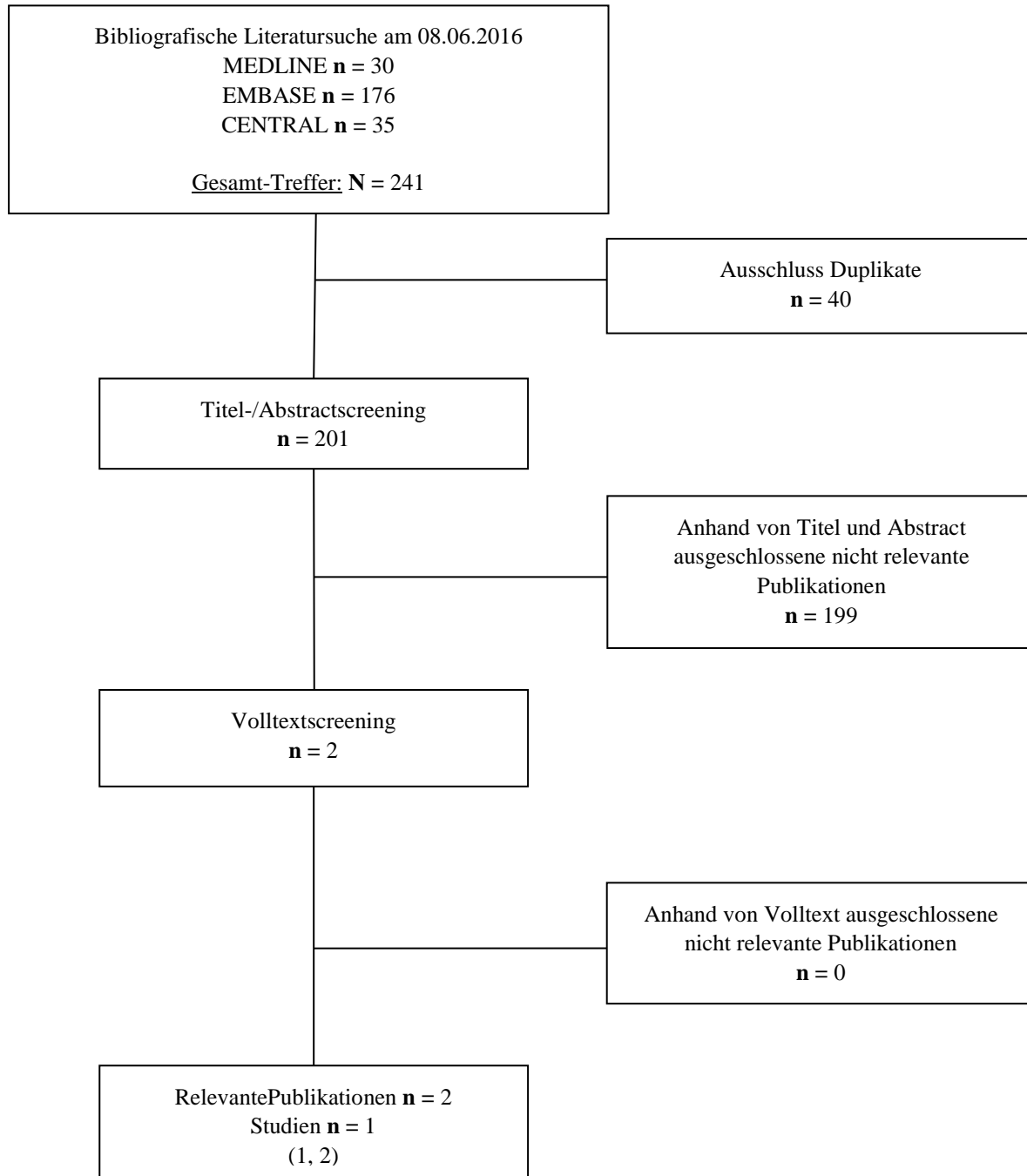


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
AETHERA-Studie	ClinicalTrials.gov (30) EU-CTR (31) PharmNet.Bund (32) WHO ICTRP ^b (33)	ja	ja	Rekrutierungs- und Behandlungsphase abgeschlossen; Nachbeobachtung läuft
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: Die Suche in WHO ICTRP ergab zwei Treffer zur AETHERA-Studie, die beide auf denselben Eintrag verweisen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist hier nur ein Treffer referenziert.</p>				

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

Die Informationen zu Tabelle 4-5 geben den Stand zum 08.06.2016 wieder.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien

einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
AETHERA-Studie	ja	ja	nein	ja (34)	ja ClinicalTrials.gov NCT01100502 (30) EU Clinical Trials Register EUCTR2009-016947-20-FR (31) PharmNet.Bund 2009-016947-20 (32) WHO ICTRP^d EUCTR2009-016947-20 (33)	ja (1, 2)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Die Suche in WHO ICTRP ergab zwei Treffer zur AETHERA-Studie, die beide auf denselben Eintrag verweisen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist hier nur ein Treffer referenziert.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
AETHERA-Studie	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, parallel, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit CD30+ HL; die 30-45 Tage vorher eine ASCT erhielten; mit erhöhtem Risiko für Rezidiv oder Progression (mind. einer der Faktoren: HL refraktär gegenüber der vorhergehenden Therapie, HL-Rezidiv oder -Progression < 12 Monate nach dem Ende der vorhergehenden Erstlinientherapie, Extranodalbefall zum Zeitpunkt des Rezidivs vor der ASCT); ECOG 0 oder 1	BV+BSC: 1,8 mg/kg, 30 min. i. v. Infusion alle 21 Tage bis zu 16 Zyklen (N = 165) PCB+BSC: identische Applikation (N = 164)	Run-in: 1 Woche Behandlung: 12 Monate Nachbeobachtung: 24 Monate	USA, EU (Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Italien, Polen, Rumänien, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigtes Königreich), Russland, Serbien 4/2010 – 9/2012	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS <u>Sekundäre Endpunkte:</u> OS Sicherheit, Bestimmung der Inzidenz von ATA <u>Explorative Endpunkte:</u> MRU, Lebensqualität mittels EQ-5D
<p>ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; ATA: Anti-therapeutische Antikörper; BSC: Bestmögliche unterstützende Begleittherapie; BV: Brentuximab Vedotin; CD30: Cluster of Differentiation 30; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: European Quality of Life Scale 5-Dimensions; EU: Europäische Union; HL: Hodgkin Lymphom; MRU: Inanspruchnahme medizinischer Leistungen; OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; USA: United States of America</p>						

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
AETHERA-Studie	BV+BSC (i. v.): 1,8 mg/kg am Tag 1 eines 21-Tage- Zyklus, bis zu 16 Zyklen	PCB+BSC (i. v.) identische Verabreichung aus identischen Phiolen wie im Inter- ventionsarm	Alle Patienten erhielten eine Vorbehandlung mit Hochdosis- Chemotherapie und ASCT. Alle Patienten erhielten BSC nach dem Ermessen des behandelnden Arztes <u>Ko-Medikation:</u> Prophylaxe nach ASCT gegen Herpes simplex-Virus, Varizella zoster-Virus, Pneumocystis jiroveci-Lungenent- zündung (PCP); Alle Studienpatienten erhielten eine PCP- Prophylaxe.
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; BSC: Bestmögliche unterstützende Begleittherapie; BV: Brentuximab Vedotin; i. v.: intravenös; PCB: Placebo; PCP: Pneumocystis jiroveci-Pneumonie			

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

Studie Gruppe	BV+BSC		PCB+BSC	
AETHERA-Studie	ITT N = 165	RF \geq 2 N = 144	ITT N = 164	RF \geq 2 N = 136
Alter (Jahre): MW (StD)	35,6 (12,0)	35,5 (12,1)	33,5 (11,4)	32,6 (10,3)
Alter nach Gruppen , n (%)				
< 45	132 (80)	115 (80)	140 (85)	118 (87)
\geq 45	33 (20)	29 (20)	24 (15)	18 (13)
< 65	160 (97)	140 (97)	161 (98)	136 (100)
\geq 65	5 (3)	4 (3)	3 (2)	0
Geschlecht, n (%)				
Männlich	76 (46)	64 (44)	97 (59)	80 (59)
Weiblich	89 (54)	80 (56)	67 (41)	56 (41)
Körpergewicht, n (%)				
\leq 100 kg	145 (88)	128 (89)	148 (90)	123 (90)
> 100 kg	20 (12)	16 (11)	16 (10)	13 (10)

Studie Gruppe	BV+BSC		PCB+BSC	
	ITT N = 165	RF \geq 2 N = 144	ITT N = 164	RF \geq 2 N = 136
Ethnie, n (%)				
Asiatisch	2 (1)	2 (1)	3 (2)	2 (1)
Schwarz oder Afro-Amerikaner	10 (6)	7 (5)	2 (1)	2 (1)
Weiß	153 (93)	135 (94)	156 (95)	130 (96)
Andere	0	0	3 (2)	2 (1)
ECOG-Performance-Status, n (%)				
0	87 (53)	73 (51)	97 (59)	82 (60)
1	77 (47)	70 (49)	67 (41)	54 (40)
2	1 (1) ^a	1 (1)	0	0
<p>a: Ein Patient im BV-Arm wies zum Zeitpunkt der Randomisierung einen ECOG-Performance-Status von 1 auf, welcher sich jedoch zu einem ECOG-PS-Wert von 2 vor Beginn der ersten Dosis der Studienmedikation verschlechterte.</p> <p>BSC: Bestmögliche unterstützende Begleittherapie; BV: Brentuximab Vedotin; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; PCB: Placebo; StD: Standardabweichung</p>				

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsspezifische Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	BV+BSC		PCB+BSC	
	ITT N = 165	RF \geq 2 N = 144	ITT N = 164	RF \geq 2 N = 136
Zeit von der HL-Diagnose bis zur ersten Dosis (Monate)				
n	165	144	162	134
MW (StD)	24,95 (21,33)	25,3 (22,3)	24,57 (21,02)	25,3 (22,6)
Krankheitsstadium bei initialer HL-Diagnose, n (%)				
Stadium I	1 (1)	1 (1)	5 (3)	4 (3)
Stadium II	73 (44)	62 (43)	61 (37)	53 (39)
Stadium III	48 (29)	41 (28)	45 (27)	34 (25)
Stadium IV	43 (26)	40 (28)	51 (31)	44 (32)
Unbekannt	0	0	2 (1)	1 (1)
Knochenmarkbefall nach Versagen der Erstlinien-Therapie ^a , n (%)	6 (4)	5 (3)	6 (4)	5 (4)

Studie Gruppe	BV+BSC		PCB+BSC	
	ITT	RF \geq 2	ITT	RF \geq 2
AETHERA-Studie	N = 165	N = 144	N = 164	N = 136
B-Symptome nach Versagen der Erstlinien-Therapie, n (%)	47 (28)	47 (33)	40 (24)	40 (29)
Extranodalbefall bei prä-ASCT Rezidiv, n (%)	54 (33)	52 (36)	53 (32)	52 (38)
PET-Status vor ASCT, n (%)				
FDG-positiv	64 (39)	64 (44)	51 (31)	50 (37)
FDG-negativ	56 (34)	36 (25)	57 (35)	32 (24)
Nicht erfolgt	45 (27)	44 (31)	56 (34)	54(40)
a: Für refraktäre Erkrankung oder bis zur Progression oder Rezidiv nach Erstlinien-Therapie				
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation ; BSC: Bestmögliche unterstützende Begleittherapie; BV: Brentuximab Vedotin; FDG: Fluordesoxyglucose; HL: Hodgkin Lymphom; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; PCB: Placebo; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; StD: Standardabweichung				

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der AETHERA-Studienpopulation waren zu Studienbeginn zwischen den Behandlungsgruppen ausgewogen verteilt (siehe Tabelle 4-9 und Tabelle 4-10).

Das Alter der Patienten im BV+BSC-Arm betrug im Mittel 35,6 (\pm 12) Jahre, wobei 80% (132/165) der Patienten < 45 Jahre alt waren. Die meisten Patienten waren weiß (153/165 [93%]), 1% (2/165) asiatisch und 6% (10/165) schwarz oder afro-amerikanisch. Etwa die Hälfte der Patienten war weiblich (89/165, 54%). Die Mehrheit der Patienten (145/165, 88%) hatte zu Studienbeginn ein Körpergewicht von \leq 100 kg. 53% (87/165) der Patienten wiesen zu Beginn der Studie einen ECOG-Performance-Status von 0 sowie 47% (77/165) der Patienten eine ECOG-Performance-Status von 1 auf. Ein Patient im BV-Arm wies zum Zeitpunkt der Randomisierung einen ECOG-Performance-Status von 1 auf, welcher sich jedoch zu einem ECOG-Performance-Status von 2 vor Beginn der ersten Dosis der Studienmedikation verschlechterte.

Im PCB+BSC-Behandlungsarm betrug das Alter der Patienten im Mittel 33,5 (\pm 11,4) Jahre, 85% (140/164) der Patienten waren < 45 Jahre alt. Die meisten Patienten waren weiß (156/164, 95%), 2% (3/164) asiatisch und 1% (2/164) schwarz oder afro-amerikanisch; 41% (67/164) der Patienten waren weiblich, das Körpergewicht zu Studienbeginn lag bei der Mehrheit der Patienten (148/164, 90%) \leq 100 kg. 59% (97/164) der Patienten wiesen zu Beginn der Studie einen ECOG-Performance-Status von 0 sowie 41% (67/164) der Patienten einen ECOG-Performance-Status von 1 auf; kein Patient im PCB-Arm hatte einen ECOG-Performance-Status von 2.

Die demografischen Patientencharakteristika waren bei Patienten mit \geq 2 Risikofaktoren vergleichbar mit der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-10 zeigt eine Übersicht zu den krankheitsspezifischen Charakteristika der AETHERA-Studienpopulation zu Studienbeginn. Die Zeit von der Diagnose eines Hodgkin Lymphoms bis zum Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation lag im Mittel bei 24,9 (\pm 21,3) Monaten im BV+BSC-Arm und bei 24,5 (\pm 21,0) Monaten im PCB+BSC-Arm. Die meisten Patienten (73/165, 44%) im BV+BSC-Arm hatten bei Diagnosestellung Krankheitsstadium II, 48 Patienten (29%) Stadium III und 43 Patienten (26%) Stadium IV. Im PCB+BSC-Arm (164 Patienten) zeigten sich vergleichbare Anteile (Stadium II: 61 Patienten [37%], Stadium III: 45 Patienten [27%], Stadium IV: 51 Patienten [31%]). In beiden Behandlungsarmen erlitten 6 (4%) Patienten einen Knochenmarksbefall nach Versagen der Erstlinien-Therapie. B-Symptome nach Versagen der Erstlinien-Therapie lagen bei 47 Patienten (28%) im BV+BSC-Arm und 40 Patienten (24%) im PCB+BSC-Arm vor. Einen Extranodalbefall im Rezidivfall vor autologer Stammzelltransplantation hatten 54 Patienten (33%) im Brentuximab-Arm sowie 53 Patienten (32%) im Placebo-Arm. Die Fluordesoxyglucose (FDG)-Positronen-Emissions-Tomographie (PET) vor Erhalt der ASCT, war positiv bei 64 Patienten (39%) im Brentuximab Vedotin zugewiesenen Therapiearm und 51 Patienten (31%) im Therapiearm mit Placebo; ein negativer FDG-PET-Scan zeigte sich bei 56 Patienten (34%) im BV+BSC-Arm und bei 57 Patienten (35%) im PCB+BSC-Arm. Bei 27% (45/165 Patienten) der Patienten im BV+BSC-Arm und bei 34% (56/164 Patienten) der Patienten im PCB+BSC-Arm wurde ein FDG-PET-Scan vor ASCT nicht durchgeführt.

Die Verteilung der krankheitsspezifischen Charakteristika zwischen der Therapie- und Kontrollgruppe war bei Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren grundsätzlich mit jenen der Gesamtpopulation vergleichbar. Der Anteil an Patienten mit B-Symptomen nach Versagen der Erstlinien-Therapie, mit Extranodalbefall prä-ASCT Rezidiv und positivem PET-Status vor ASCT stieg im Vergleich zur ITT Population in beiden Behandlungsarmen leicht und in vergleichbarem Umfang an. Dieser Anstieg ist dadurch bedingt, dass sich diese als Risikofaktoren zu verstehenden Krankheitscharakteristika erwartungsgemäß bei den Patienten mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko bei Vorliegen von ≥ 2 Risikofaktoren finden.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Auswertungspopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

AETHERA-Studie	Gesamt N (%)	BV+BSC N (%)	PCB+BSC N (%)
Gesamtpopulation			
Randomisiert (ITT-Population)	329 (100)	165 (100)	164 (100)
Per-Protokoll-Analyse Set (PP-Population)	258 (78,4)	126 (76,4)	132 (80,5)
Safety-Analyse Set (SAS-Population)	327 (99,4)	167 ^a (101,2)	160 ^{a,b} (97,6)

AETHERA-Studie	Gesamt N (%)	BV+BSC N (%)	PCB+BSC N (%)
Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren			
Randomisiert	280 (100)	144 (100)	136 (100)
Safety-Analyse Set (SAS-Population)	278 (99,3)	146 ^a (101,4)	132 ^{a, b} (97,1)
a: 2 der Placebo-Gruppe zugewiesene Patienten erhielten eine Dosis Brentuximab Vedotin (d. h. eine ihnen nicht zugewiesene Intervention). b: 2 Patienten zogen ihre Einverständniserklärung zurück. BSC: Bestmögliche unterstützende Begleittherapie; BV: Brentuximab Vedotin; ITT: Intention to treat; PCB: Placebo; PP: Per-Protocol; SAS: Safety-Analyse Set			

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

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

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird die Zulassungsstudie AETHERA herangezogen.

Studiendesign

Die AETHERA-Studie ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximab Vedotin gegenüber Placebo bei erwachsenen Patienten mit einem CD30+-HL und erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer ASCT.

Patientenpopulation

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit histologisch-bestätigter klassischer CD30+ HL-Diagnose, die 30 bis 45 Tage vor Therapiebeginn eine ASCT erhalten hatten. Die Studienteilnehmer mussten einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 aufweisen. Weiterhin lag bei den eingeschlossenen Patienten ein erhöhtes Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach der ASCT vor, indem sie mindestens einen der nachfolgenden Risikofaktoren für den Einschluss in die Studie aufweisen mussten:

- HL refraktär gegenüber der vorhergehenden Therapie.
- HL-Rezidiv oder -Progression < 12 Monate nach dem Ende der vorhergehenden Therapie.
- Extranodaler Befall zum Zeitpunkt des Rezidivs vor der ASCT, einschließlich extranodaler Ausbreitung nodaler Neoplasie in benachbarte lebenswichtige Organe.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die beiden Studienarme randomisiert. Sowohl die demographischen als auch die krankheitsspezifischen Charakteristika der Patienten zu

Studienbeginn waren in beiden Behandlungsarmen ausgewogen verteilt, eine Heterogenität wird daher nicht vermutet (siehe Tabelle 4-9 und Tabelle 4-10).

Intervention

Brentuximab Vedotin wurde intravenös am ersten Tag eines jeden 21-Tage-Zyklus für eine maximale Anzahl von 16 Zyklen verabreicht. Die gewichtsabhängige Dosis für einen Zyklus lag bei 1,8 mg pro kg Körpergewicht bis zu einem Maximalgewicht in Höhe von 100 kg (35). Es wurde weiterhin nach Ermessen des behandelnden Arztes eine unterstützende Begleittherapie (BSC) verabreicht.

Vergleichstherapie

Patienten im Vergleichsarm erhielten Placebo+BSC, welches aus identischen Verpackungen und im identischen Behandlungsrhythmus appliziert wurde.

Dauer der Studie

Die Behandlung mit Brentuximab Vedotin wurde bis zu maximal 16 Zyklen (entspricht etwa einem Jahr) oder dem Auftreten einer Krankheitsprogression verabreicht. Patienten wurden insgesamt 24 Monate nachbeobachtet.

Analysezeitraum

Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt am 14.10.2015. Weitere Analysen für das Gesamtüberleben erfolgen nach 6, 8 und 10 Jahren (voraussichtlich 2020).

Endpunkte

Der primäre Endpunkt dieser Studie war das progressionsfreie Überleben erfasst durch ein unabhängiges Prüfkomitee (IRF). Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben und Sicherheit. Zudem wurden die explorativen Endpunkte Inanspruchnahme medizinischer Leistungen sowie die Lebensqualität erhoben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die AETHERA-Studie wurde in USA, EU (Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Italien, Polen, Rumänien, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, Vereinigtes Königreich), Russland und Serbien an insgesamt 78 Zentren im Zeitraum durchgeführt. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der vorliegenden AETHERA-Studie handelt es sich um eine multizentrische randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Phase-III-Studie. Eine verdeckte Gruppenzuteilung wurde durch adäquate Maßnahmen sichergestellt und die Randomisierungssequenz mittels interactive web response system angemessen erzeugt. Zudem finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, demnach keine Anhaltspunkte für ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene.

Insgesamt wird daher das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die AETHERA-Studie, unter Berücksichtigung der einzelnen endpunktbezogenen Verzerrungen, als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität						Lebensqualität	Sicherheit	
		OS	PFS	TTP	TTTF	TTNT	TTBS		TTAllo	QoL
AETHERA-Studie	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

AE: Unter der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis; MRU: Inanspruchnahme medizinischer Leistungen; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; QoL: Lebensqualität; TTAllo: Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation; TTBS: Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen; TTNT: Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung; TTP: Zeit bis zur Tumorprogression; TTTF: Zeit bis zum Therapieversagen

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

Mit der vorliegenden AETHERA-Studie steht weltweit erstmalig eine doppelblinde RCT zur Verfügung, die den Einfluss bestehender Risikofaktoren vor einer ASCT, auf den Therapieerfolg analysiert.

Wie bereits in Modul 3 ausführlich erläutert besteht in internationalen Studiengruppen bislang kein klarer Konsens über die zur Bestimmung einer Population mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko zu verwendenden Risikofaktoren. Studiengruppen definieren mögliche Risikofaktoren auf Grundlage der durchgeführten klinischen Studien und ihrer Expertise unterschiedlich. In der AETHERA Studie wurden die folgenden Risikofaktoren im Sinne eines erhöhten Rezidiv- oder Progressionsrisikos nach ASCT analysiert:

- Rezidiv innerhalb von < 12 Monaten oder refraktär nach Erstlinientherapie.
- Bestes klinisches Ansprechen (partiell oder Krankheitsstabilisierung) auf die letzte Salvage-Chemotherapie.
- Extranodalbefall im Rezidiv.
- B-Symptome im Rezidiv.
- Zwei oder mehr vorausgegangene Salvage-Chemotherapien.

Die im folgenden Verlauf dargestellte Ergebnispräsentation der AETHERA-Endpunkte der Zielpopulation sowie die Herleitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens in der vorliegenden Indikationserweiterung erfolgt unter folgender Prämisse: Gemäß der in der AETHERA-Studie verwendeten Definitionen profitieren Patienten bei Vorliegen von mindestens zwei Risikofaktoren von der Konsolidierungstherapie im Anwendungsgebiet (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation) (36). Aufgrund der geringen Fallzahl an Patienten mit nur einem Risikofaktor und der daraus resultierenden geringen Anzahl an Ereignissen ist bisher keine belastbare Aussage für diese Patientengruppe möglich.

Demnach ist das Vorliegen von mindestens zwei Risikofaktoren hinreichend, um von der Konsolidierungstherapie mit Brentuximab Vedotin zu profitieren. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass zukünftig neu generierte Evidenz zeigen wird, dass auch Patienten mit nur einem Risikofaktor von der Therapie profitieren. Weiterhin ist zu beachten, dass eine andere Kombination oder die Wahl anderer Risikofaktoren einen anderen Einfluss auf die Patienten in diesem Anwendungsgebiet haben können.

Das Ausmaß des Zusatznutzens für die vorliegende Indikationserweiterung von Brentuximab Vedotin wird demnach in Modul 4 zunächst anhand der Ergebnisse für Patienten mit mindestens zwei Risikofaktoren und anschließend für die Gesamtpopulation der AETHERA-Studie präsentiert.

4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT

4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
AETHERA-Studie	<p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p>Der sekundäre Endpunkt OS wurde definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache.</p> <p>Zensurierung: Im Fall einer fehlenden Bestätigung des Todes wurde der Patient zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem ein Überleben dokumentiert war, zensiert.</p> <p>Randomisierte Patienten wurden hinsichtlich des Gesamtüberlebens alle 3 Monate bis zum Monat 24 erfasst sowie anschließend alle 6 Monate (± 2 Wochen) bis zum voraussichtlichen Studienende im Jahr 2020 (10 Jahre nachdem der erste Patient mit der Studienmedikation begonnen hat) nachverfolgt. Die Erfassung des Überlebens während der Nachbeobachtung konnte auch via Telefonanruf erfolgen.</p> <p>Als Time-to-Event-Endpunkt wird das Gesamtüberleben durch die mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses, des Hazard Ratio (HR) mit entsprechendem 95%-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert (einseitiger Log-Rank-Test zum Signifikanzlevel 0,025) sowie mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven (nur für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren) dargestellt.</p> <p>Analysen zum OS wurden für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren sowie für Patienten in der Gesamtpopulation durchgeführt.</p> <p>Die Analysen erfolgten unter Anwendung eines einseitigen Log-Rank-Tests mit dem Signifikanzlevel 0,025 zur Überprüfung der statistischen Signifikanz sowie eines Cox-Regressionsmodells stratifiziert nach den zwei Faktoren „Bestes Ansprechen auf die Salvage-Therapie vor ASCT“ und „HL-Status nach Erstlinientherapie“ zur Schätzung des HR und des dazugehörigen 95%-KI.</p>
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; HL: Hodgkin Lymphom; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben	

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

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

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben ist im Detail in Anhang 4-F in Tabelle 4-70 dargestellt. Das Verzerrungspotenzial der AETHERA-Studie auf Studienebene wurde insgesamt als niedrig eingeschätzt.

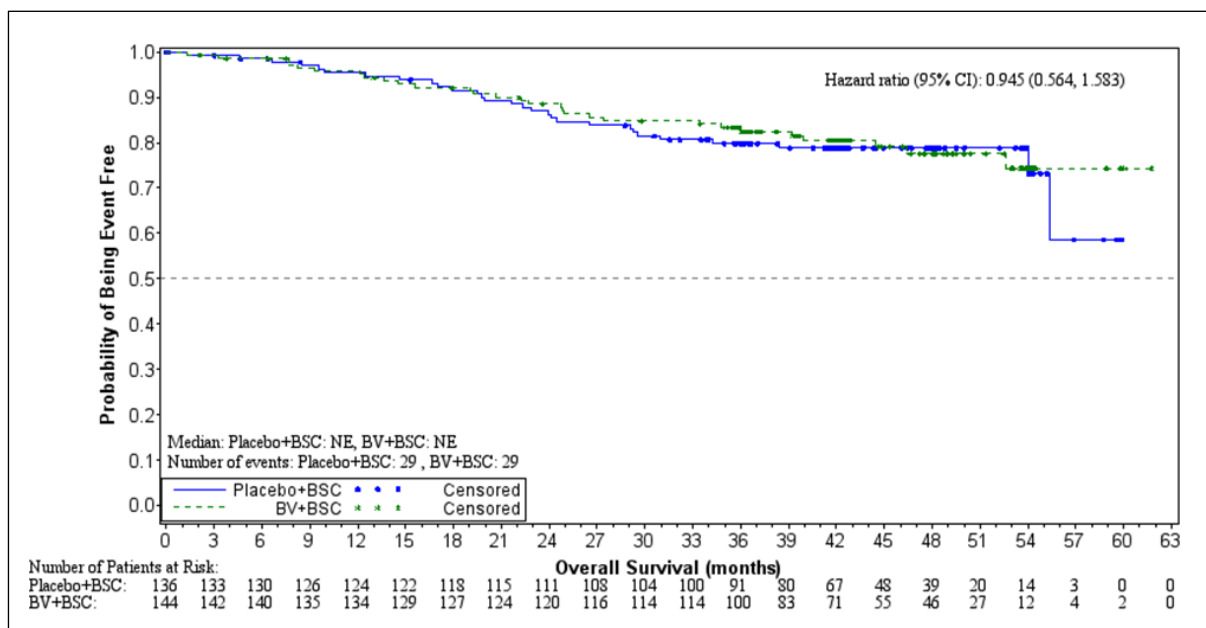
Auf Endpunktebene wird für den Endpunkt OS, trotz einer adäquaten Erfassung und Auswertung der Daten sowie adäquater Durchführung der Studie, ein hohes Verzerrungspotenzial vermutet. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse möglicherweise relevant verzerrt sind. Dieser Einschätzung liegen die nachfolgenden Ursachen zugrunde: Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (14.10.2015) war das mediane Gesamtüberleben in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht, es lagen bis dahin nur Interimsergebnisse vor. Der Fallzahlberechnung der AETHERA-Studie liegt die Ereignisrate des PFS zugrunde. Daher ist anzunehmen, dass sich auch bei einer sehr langen Nachbeobachtungszeit der Studie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen können.

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

OS für Patienten mit ≥ 2 RisikofaktorenTabelle 4-16: Ergebnisse für Gesamtüberleben für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren

Studie	Behandlungs-arm	Anzahl Patienten je Arm N	Anzahl Patienten mit Ereignis (Rate) n (%)	Mediane Zeit zum Ereignis (Monate)	HR [95%-KI]; p-Wert ^a
Gesamtüberleben					
AETHERA-Studie	BV+BSC	144	29 (20)	n. e.	0,95 [0,56; 1,58]; p = 0,8302
	PCB+BSC	136	29 (21)	n. e.	
BSC: Bestmögliche unterstützende Begleittherapie; BV: Brentuximab Vedotin; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; PCB: Placebo					
Referenz: Nachberechnungen zum Gesamtüberleben (37)					

Das mediane Gesamtüberleben war zum Zeitpunkt des Datenschnitts (14.10.2015) in keinem der Behandlungsarme erreicht (siehe Tabelle 4-16 und Abbildung 2). Zum Zeitpunkt der Analyse waren 29/144 (20%) Patienten im BV+BSC-Arm und 29/136 (21%) Patienten im PCB+BSC-Arm verstorben (HR 0,95; 95%-KI [0,56; 1,58]; p = 0,8302).

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (finale Datenanalyse ist für 2020 geplant) ist noch keine ausreichende Anzahl Ereignisse eingetreten, um valide Aussagen für den Endpunkt Gesamtüberleben zu treffen. Dennoch lässt der enorme Vorteil im progressionsfreien Überleben in Verbindung mit der sehr guten Verträglichkeit von BV vermuten, dass auch im Gesamtüberleben ein Vorteil zugunsten von BV vorliegt. Aufgrund von Sterblichkeitsereignissen aus jeglichem Grund, der anhand des PFS festgelegten Stichprobengröße, der erwarteten OS-Ereignisrate, sowie möglicher Cross-over-Effekte ist jedoch davon

auszugehen, dass auch zum finalen Datenschnitt keine statistisch signifikanten Unterschiede für das OS zwischen dem BV-BSC und dem PLC+BSC Armen gefunden werden.

OS bewertet für die Gesamtpopulation

In der Gesamtpopulation war das mediane Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des Datenschnitts (14.10.2015) in keinem Behandlungsarm erreicht. Es liegen auch hier bislang nur Interimsergebnisse vor, welche den Behandlungseffekt, aufgrund des Wechsels eines Teils der Placebo-Patienten zu Brentuximab Vedotin nach Progress potenziell unterschätzen. Insgesamt wurden 85/164 (52%) Patienten im Placebo-Arm aufgrund von einer Progression mit einer subsequenten Therapie behandelt. Von diesen Patienten erhielten 63 (74%) eine weiterführende Therapie mit Brentuximab Vedotin entsprechend des zugelassenen Anwendungsgebietes. Durch den Umstieg vieler Patienten des Placebo-Arms auf Brentuximab Vedotin wird der Therapieeffekt von Brentuximab Vedotin im Vergleich zu Placebo potenziell unterschätzt, da nun auch die Patienten, welche ursprünglich in den Placebo-Arm randomisiert worden waren, von einer Therapie mit Brentuximab Vedotin profitieren.

Wie für die Population mit ≥ 2 RF waren die Ereignisraten zum Endpunkt Gesamtüberleben zu niedrig um einen systematischen Unterschied zwischen der Therapie mit BV+BSC und PCB+BSC zu zeigen (HR 1,12; 95%-KI [0,69; 1,82]; $p=0,6566$) (38).

Roll-over-Effekt von Patienten im Placebo-Arm (SGN35-010)

Während des Verlaufes der AETHERA-Studie wurde Brentuximab Vedotin in einigen Ländern bereits für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidierten oder refraktären CD30+ HL nach einer ASCT zugelassen. Patienten die im Placebo-Arm der AETHERA-Studie einen Krankheitsprogress hatten und in den Ländern leben in denen Brentuximab Vedotin nach Progress noch nicht kommerziell erhältlich war, sollte die Möglichkeit gegeben werden Zugang zu Brentuximab Vedotin entsprechend des Anwendungsgebietes zu erhalten. Patienten mit einem Rezidiv oder Progress wurden somit entblindet und in die subsequente SGN35-010-Studie eingeschlossen, um dort mit Brentuximab Vedotin therapiert zu werden (39).

Während die Möglichkeit in Betracht gezogen werden muss, dass mit der AETHERA-Studie voraussichtlich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen den Behandlungsarmen aufgezeigt werden können, lassen dennoch die Ergebnisse aus anderen Analysen (wie z. B. Zeit bis zur zweiten nachfolgenden Therapie oder Tod, Zeit bis zur dritten nachfolgenden Therapie oder Tod) sowie der in der AETHERA-Studie beobachteten PFS-Unterschied einen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben der Patienten vermuten (40).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt

wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie zugrunde. Aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Studie insgesamt die deutsche Versorgungssituation widerspiegelt. Das hohe Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene schränkt die Übertragbarkeit nicht ein.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT**4.3.1.3.1.2.1 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT**

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben (PFS)

Studie	Operationalisierung
AETHERA-Studie	<p><u>PFS durch unabhängiges Prüfkomitee (IRF)-Bewertung</u></p> <p>Das PFS erfasst durch ein IRF ist der primäre Endpunkt der AETHERA-Studie. PFS wird definiert als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, unabhängig davon was zuerst eintritt. Die Erfassung des PFS durch das IRF erfolgte gemäß den Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (22).</p> <p>Die Primäranalyse des PFS wurde für die ITT-Population mittels eines stratifizierten einseitigen Log Rank-Tests und einem Signifikanzlevel-Level von 0,025 durchgeführt. Die Stratifizierungsfaktoren entsprachen jenen der Randomisierung. Mit dem stratifizierten Cox-Regressions-Modell wurden das Hazard Ratio (HR) und das dazugehörige 95%-KI geschätzt. Die mediane Dauer des PFS wurde für 3-Monatsintervalle mit Hilfe der komplementären Log-Log-Transformation-Methode berechnet.</p> <p>Datenschnitt war der Zeitpunkt, an dem alle in der Studie geplanten radiologischen Beurteilungen vollständig vorlagen. Die Erfassung der Krankheitsprogression erfolgte durch CT-Scans von Brust, Bauch und Becken zum Studienstart, in den Monaten 3, 6, 9, 12, 18, 24 und zum Studienende nach den Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (22). Des Weiteren wurden bei Verdacht auf Progression entnommene Biopsien bewertet.</p> <p>Die Analysen zum PFS nach IRF- und INV-Bewertung wurden für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren sowie für Patienten in der Gesamtpopulation durchgeführt.</p> <p><u>PFS durch Prüfarzt (INV)-Bewertung</u></p> <p>Die Bewertung des PFS durch den Prüfarzt wird im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die Bewertung durch den INV erfolgte ebenfalls gemäß den oben beschriebenen Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (22). Zusätzlich zur radiologischen Untersuchung und der Beurteilung von Biopsien wurden Patienten im Patientengespräch klinisch beurteilt. Abweichend von den festgelegten Erfassungszeitpunkten konnte ein Befund auch bei Verdacht einer Progression bestätigt werden.</p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung den Endpunkt noch nicht erreicht hatten oder von denen zum Zeitpunkt der Auswertung keine endpunktbezogenen Informationen vorlagen, da sie zum Beispiel auf eigenen Wunsch ihre Studienteilnahme beendeten, eine andere Therapie begonnen hatten oder für die keine Informationen verfügbar waren (Lost to follow-up), wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren endpunktbezogenen Information zensiert.</p> <p>Die Analysen zum PFS nach INV-Bewertung werden nur für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren dargestellt.</p> <p>Die Analysen erfolgten unter Anwendung eines einseitigen Log-Rank-Tests zum Signifikanzlevel 0,025 zur Überprüfung der statistischen Signifikanz sowie eines Cox-Regressionsmodells stratifiziert nach den zwei Faktoren „Bestes Ansprechen auf die Salvage-Therapie vor ASCT“ und „HL-Status nach Erstlinientherapie“ zur Schätzung des HR und des dazugehörigen 95%-KI.</p>
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; CT: Computertomographie; HL: Hodgkin Lymphom; HR: Hazard-Ratio; INV: Prüfarzt; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PR: Partielles Ansprechen	

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die detaillierte Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Morbiditätsendpunktes PFS ist Tabelle 4-70 in Anhang 4-F zu entnehmen. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der AETHERA-Studie auf Studienebene wurde insgesamt als niedrig eingeschätzt.

In der vorliegenden RCT waren sowohl die Studienteilnehmer als auch das für die Bewertung des primären Endpunktes verantwortliche unabhängige Prüfkomitee (IRF) und die Prüfarzte verblindet. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt und es erfolgten hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Gruppenzuteilung. Das ITT-Prinzip wurde für den vorliegenden primären Endpunkt adäquat umgesetzt. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS wird somit ebenfalls als niedrig eingestuft.

Wie bereits beim Endpunkt Gesamtüberleben dargestellt (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1), war eine Entblindung war im Fall einer Notfallsituation des Patienten oder im Fall einer Progression der Erkrankung möglich.

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

PFS durch IRF-Bewertung für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Endpunkt PFS für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (IRF-Bewertung)

Studie	Behandlungs-arm	Anzahl Patienten je Arm N	Anzahl Patienten mit Ereignis (Rate) n (%)	Median PFS (Monate)	HR [95%-KI]; p-Wert
Progressionsfreies Überleben					
AETHERA-Studie	BV+BSC	144	52 (36)	42,9	0,49 [0,34; 0,71]; p = 0,0001
	PCB+BSC	136	68 (50)	12,3	
BSC: Bestmögliche unterstützende Begleittherapie; BV: Brentuximab Vedotin; HR: Hazard Ratio; IRF: Unabhängiges Prüfungsausschuss; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; PCB: Placebo; PFS: Progressionsfreies Überleben Referenzen: Nachberechnungen zum progressionsfreien Überleben (37)					

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (14.10.2015) wurde die Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin im Hinblick auf das PFS bestätigt: Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren zeigten einen bedeutsamen und dauerhaften PFS-Vorteil gemäß Beurteilung durch das IRF (HR 0,49; 95%-KI [0,34; 0,71]; p = 0,0001; siehe Tabelle 4-19 und Abbildung 3). Im Verlauf der Studie kam es bei 52/144 Patienten (36%) in der BV+BSC-Gruppe und bei 68/136 Patienten (50%) der PCB+BSC-Gruppe zu einem Ereignis. Die Behandlung mit BV+BSC resultierte in einer 30,6-monatigen Verlängerung des PFS verglichen zur Therapie mit PCB+BSC (medianes PFS 42,9 Monate versus 12,3 Monate). Das HR zeigte einen statistisch signifikanten und eindrucksvollen Vorteil zugunsten der Therapie mit Brentuximab Vedotin über Placebo (HR 0,49; 95%-KI [0,34; 0,71]; p = 0,0001).

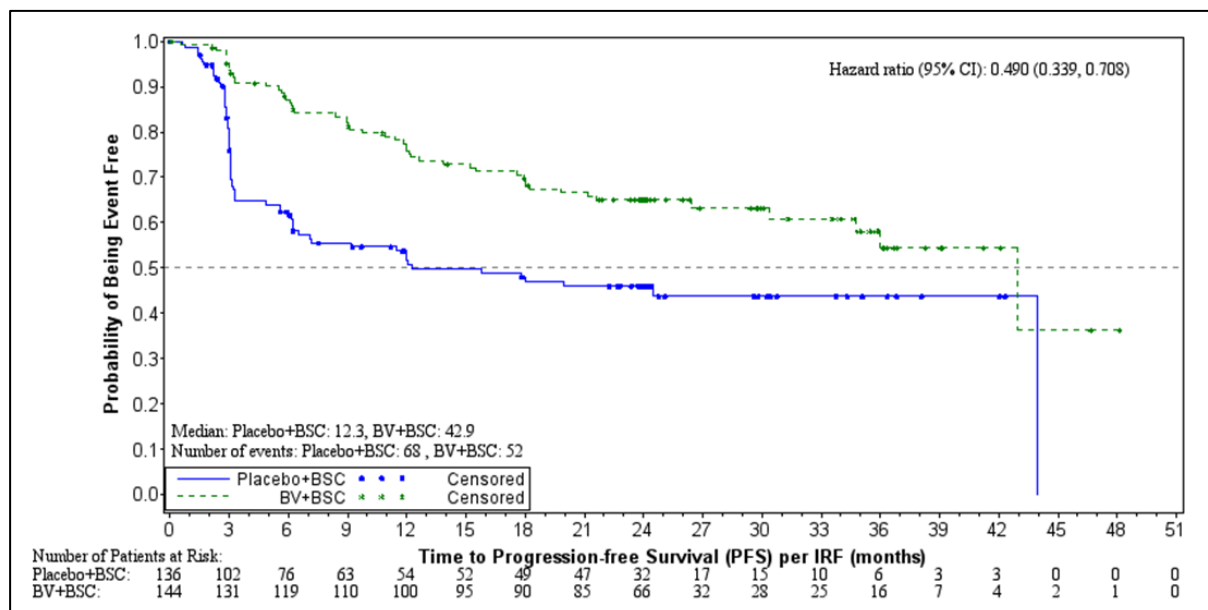


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für PFS für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (IRF-Bewertung)

Die in Abbildung 3 dargestellte Kaplan-Meier-Kurve veranschaulicht den deutlichen PFS-Vorteil, der mit einer BV+BSC Behandlung im Vergleich zu einer PCB+BSC Behandlung einhergeht. Die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben werden durch Analysen der Zeit bis zur Tumorprogression, der Zeit bis zum Therapieversagen und der Zeit bis zur nächsten Behandlung gestützt. Es ist davon auszugehen, dass die Mehrheit der Patienten, die nach einem Beobachtungszeitraum von mehr als 24 Monaten kein Rezidiv erlitt oder progredient war der Subpopulation angehört, die als geheilt betrachtet werden kann.

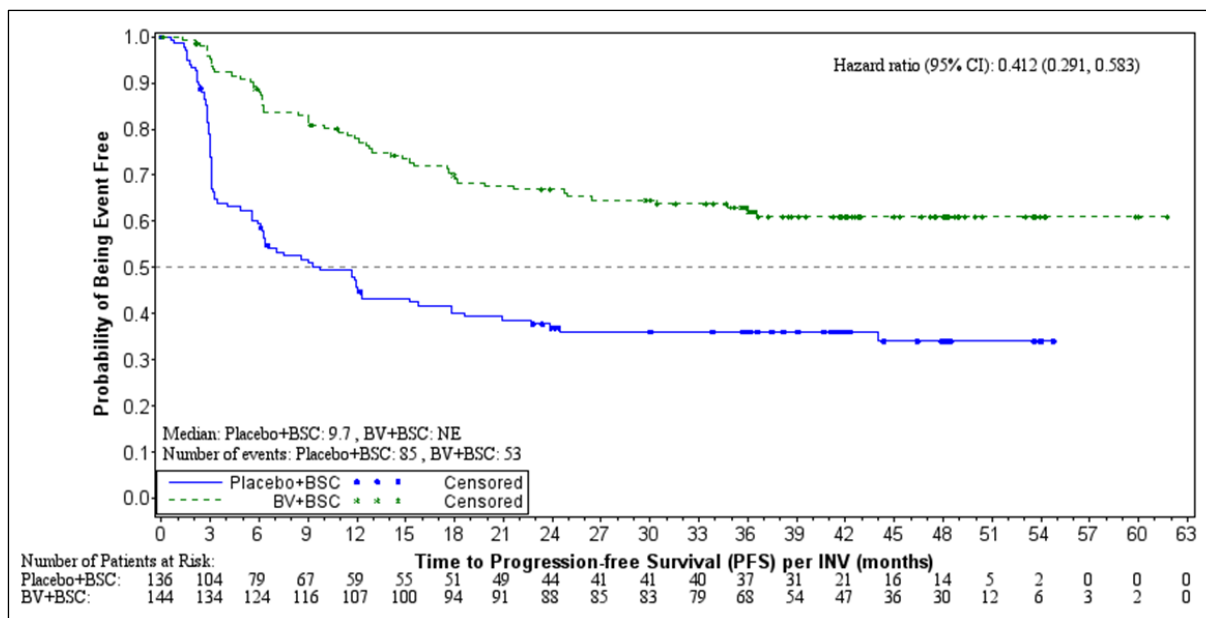
PFS durch INV-Bewertung für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren

Wie zuvor dargestellt, wurde das PFS zusätzlich zur Beurteilung durch das IRF ebenfalls durch den jeweils verblindeten Prüfarzt erfasst und bewertet. Die vorliegende Sensitivitätsanalyse, stellt aus klinischer Sicht den relevanteren Aspekt in der Behandlung von Patienten dar, da die Beurteilung der Progression durch den jeweiligen Prüfarzt zusätzlich zu den radiologischen Bewertungen der CT-Scans und der diagnostischen Biopsie-Ergebnisse auch die Erhebung der vollständigen Anamnese und körperlichen Untersuchung in einem Patientengespräch umfasste. Durch den direkten Patientenkontakt ist es daher dem jeweils behandelnden Prüfarzt umgehend und somit schneller möglich, einen Rückfall zu diagnostizieren, wohingegen das IRF die Scans nur zu fixen Zeitpunkten auswertet. Darin liegen auch die Unterschiede zwischen den IRF- und Prüfarzt-Bewertungen begründet, wobei die Prüfarzt-Bewertungen der realen Versorgungssituation der Patienten eher entsprechen.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für PFS für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (INV-Bewertung)

Studie	Behandlungs-arm	Anzahl Patienten je Arm N	Anzahl Patienten mit Ereignis (Rate) n (%)	Median PFS (Monate)	HR [95%-KI]; p-Wert ^a
Progressionsfreies Überleben					
AETHERA-Studie	BV+BSC	144	53 (37)	n. e.	0,41 [0,29; 0,58]; p < 0,0001
	PCB+BSC	136	85 (63)	9,7	
BSC: Bestmögliche unterstützende Begleittherapie; BV: Brentuximab Vedotin; HR: Hazard Ratio; INV: Prüfarzt; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; PCB: Placebo; PFS: Progressionsfreies Überleben Referenz: Nachberechnungen zum progressionsfreien Überleben (37)					

Die Bewertung des PFS durch den Prüfarzt in der Patientenpopulation mit ≥ 2 Risikofaktoren zum Zeitpunkt des Datenschnitts (14.10.2015) bestätigte ebenso die Wirksamkeit von BV+BSC gegenüber PCB+BSC (siehe Tabelle 4-20 und Abbildung 4). Hinsichtlich des Eintretens von Ereignissen war die Therapie mit Brentuximab Vedotin verglichen mit Placebo überlegen: Im Verlauf der Studie kam es bei 37% (53/144) der Patienten im BV+BSC-Arm und bei 63% (85/136) der Patienten in der PCB+BSC-Gruppe zu einem Ereignis. Die mediane Dauer des PFS war im BV+BSC-Arm noch nicht erreicht, im PCB+BSC-Arm hingegen lag das mediane PFS bei 9,7 Monaten. Das HR zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Therapie mit Brentuximab Vedotin gegenüber Placebo (HR 0,41; 95%-KI [0,29; 0,58]; p < 0,0001).

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für PFS für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (INV-Bewertung)

Aus Abbildung 4 lassen sich in beiden Therapiearmen die Anteile der ereignisfreien Patienten ableiten, die möglicherweise durch eine ASCT und nachfolgende Therapie geheilt wurden

(Plateau-Phase der beiden Kurven). Nach ungefähr 3 Jahren sind ca. 65% im Brentuximab-Vedotin und 35% im Placebo-Arm durch die vorhergehenden Behandlungen ereignisfrei. Es zeigt sich somit in der Prüfarztbewertung für Patienten, die eine Konsolidierungstherapie mit Brentuximab-Vedotin erhielten, eine um 85% höhere Wahrscheinlichkeit nach drei Jahren progressionsfrei am Leben zu sein.

PFS durch IRF-Bewertung für die Gesamtpopulation

Die Therapie mit BV+BSC für Patienten mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT reduzierte das Risiko einer Krankheitsprogression oder Tod um 42% (HR 0,58; 95%-KI [0,41; 0,81]; $p = 0,0014$) gegenüber Placebo+BSC und bestätigte die Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin im Hinblick auf das PFS (38). Im Verlauf der Studie kam es bei 37% (61/165) der Patienten im BV+BSC-Arm und bei 46% (76/164) der Patienten im PCB+BSC-Arm zu einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Die Behandlung mit BV+BSC resultierte in einer 18,4-monatigen Verbesserung des medianen PFS verglichen zu PCB+BSC (medianes PFS nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 3 Jahren: BV 42,9 Monate vs. PCB 24,5 Monate) (38).

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie zugrunde. Aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Studie insgesamt die deutsche Versorgungssituation widerspiegelt und gleichzeitig auf Ebene des Endpunkts keine Verzerrungspotenziale oder andere Gründe vorliegen, welche eine Übertragbarkeit einschränken.

4.3.1.3.1.2.2 Zeit bis zur Tumorprogression (TTP) – RCT

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Zeit bis zur Tumorprogression (TTP)

Studie	Operationalisierung
AETHERA-Studie	<p><u>TTP durch IRF-Bewertung</u></p> <p>Der Endpunkt Zeit bis zur Tumorprogression (time to progression, TTP) wird definiert als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Eintritt einer Progression der Erkrankung, ermittelt durch das IRF.</p> <p>Zensierung: Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung den Endpunkt noch nicht erreicht hatten oder von denen zum Zeitpunkt der Auswertung keine endpunktbezogenen Informationen vorlagen, da sie zum Beispiel auf eigenen Wunsch ihre Studienteilnahme beendeten, eine andere Therapie begonnen hatten oder für die keine Informationen verfügbar waren (Lost to follow-up), wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren endpunktbezogenen Information zensiert.</p> <p>Analysen zum TTP wurden für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren sowie für die Patienten der Gesamtpopulation durchgeführt.</p> <p>Die Analysen erfolgten unter Anwendung eines einseitigen Log-Rank-Tests zum Signifikanzlevel 0,025 zur Überprüfung der statistischen Signifikanz sowie eines Cox-Regressionsmodells stratifiziert nach den zwei Faktoren „Bestes Ansprechen auf die Salvage-Therapie vor ASCT“ und „HL-Status nach Erstlinientherapie“ zur Schätzung des HR und des dazugehörigen 95%-KI.</p>
<p>ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; HL: Hodgkin Lymphom; HR: Hazard-Ratio; IRF: Unabhängiges Prüfungskomitee; KI: Konfidenzintervall; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PR: Partielles Ansprechen; TTP: Zeit bis zur Tumorprogression</p>	

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zur Tumorprogression (TTP) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Morbiditätsendpunktes TTP ist im Detail in Tabelle 4-70 in Anhang 4-F dargestellt. Das Verzerrungspotenzial der AETHERA-Studie auf Studienebene wurde insgesamt als niedrig eingeschätzt.

In der vorliegenden RCT waren die Studienteilnehmer, die Prüferärzte und das für die Bewertung des Endpunktes verantwortliche IRF verblindet. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt und es erfolgten hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Gruppenzuteilung. Das ITT-Prinzip wurde für den vorliegenden Endpunkt adäquat umgesetzt. Der Endpunkt wurde post-hoc erhoben, basierte aber auf dem a priori definierten Endpunkt progressionsfreies Überleben, sodass damit eine ergebnisunabhängige Berichterstattung erfolgte. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt TTP wird somit ebenfalls als niedrig eingestuft.

Wie im Fall der Endpunkte zuvor beschrieben, war eine Entblindung vor der Primäranalyse gemäß Protokoll im Fall einer Notfallsituation des Patienten oder im Fall einer Progression der Erkrankung möglich.

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

TTP für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Zeit bis zur Tumorprogression für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren

Studie	Behandlungs-arm	Anzahl Patienten je Arm N	Anzahl Patienten mit Ereignis (Rate) n (%)	Median TTP (Monate)	HR [95%-KI]; p-Wert ^a
Zeit bis zur Tumorprogression					
AETHERA-Studie	BV+BSC	144	49 (34)	42,9	0,47 [0,32; 0,68]; p < 0,0001
	PCB+BSC	136	67 (49)	12,3	
BSC: Bestmögliche unterstützende Begleittherapie; BV: Brentuximab Vedotin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PCB: Placebo; TTP: Zeit bis zur Tumorprogression Referenz: Nachberechnungen für Zeit bis zur Tumorprogression (37)					

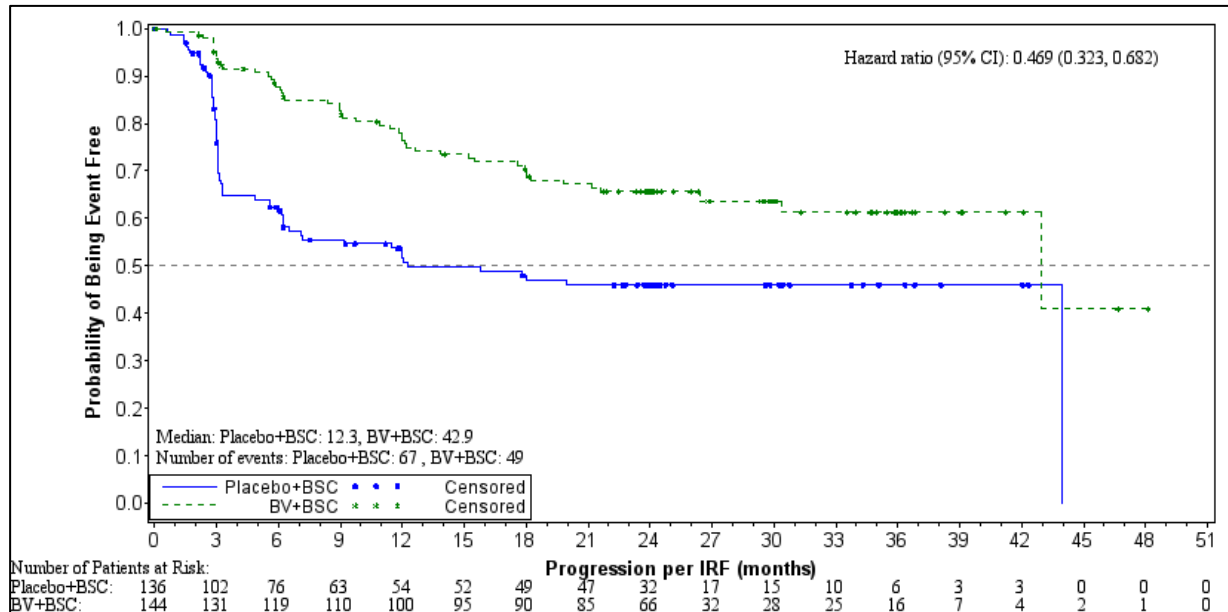


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Tumorprogression für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren

Die Zeit bis zur Tumorprogression der Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren im BV+BSC-Arm versus PCB+BSC-Arm wurde in einer post-hoc-Analyse ermittelt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (14.10.2015) hatten 49 der 144 Patienten (34%) im BV+BSC-Arm und 67 der 136 Patienten (49%) im PCB+BSC-Arm eine Progression erlitten. Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug 42,9 Monate unter Behandlung mit BV+BSC und 12,3 Monate unter PCB+BSC (siehe Tabelle 4-23 und Abbildung 5). Das HR zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Therapie mit Brentuximab Vedotin gegenüber Placebo (HR 0,47; 95%-KI [0,32; 0,68]; $p < 0,0001$). Dabei war das Risiko einer Progression im Brentuximab Vedotin-Arm um 53% reduziert.

TTP für die Gesamtpopulation

Die mediane Zeit bis zur Tumorprogression in der Gesamtpopulation, erhoben durch das IRF, betrug 42,9 Monate im BV+BSC-Arm und 27,3 Monate im PCB+BSC-Arm. 56 Ereignisse (34%) im BV+BSC-Arm standen 75 (46%) Ereignisse im PCB+BSC-Arm gegenüber. Dies resultierte in einem HR von 0,55 (95%-KI [0,38; 0,77], $p = 0,0005$) (38).

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie zugrunde. Aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Studie insgesamt die deutsche Versorgungssituation widerspiegelt und gleichzeitig auf Ebene des Endpunkts keine Verzerrungspotenziale oder andere Gründe vorliegen, welche eine Übertragbarkeit einschränken.

4.3.1.3.1.2.3 Zeit bis zum Therapieversagen (TTTF) – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Zeit bis zum Therapieversagen (TTTF)

Studie	Operationalisierung
AETHERA-Studie	<p><u>TTTF durch IRF-Bewertung</u></p> <p>Zur Auswertung der Zeit bis zum Therapieversagen (time to treatment failure, TTTF) bewertet durch das IRF wurde in der AETHERA-Studie eine post-hoc-Analyse durchgeführt. Der Endpunkt TTTF wird dabei definiert als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zum ersten Eintreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • frühzeitiger Therapieabbruch (Patienten erhielten < 16 Zyklen aufgrund einer Krankheitsprogression, Toxizität, Patientenwunsch oder Prüfarzentscheidung); • Beginn einer nachfolgenden Therapie (autologe oder allogene Stammzelltransplantation, originär als geheilt betrachtet, wurde als Ereignis gewertet. Im Fall einer potenziell geheilten Population ist die Notwendigkeit einer subsequenten Transplantation als Therapieversagen zu werten); • Krankheitsprogression, einschließlich Progressionsereignisse während der Nachbeobachtung (Follow-up-Zeit); • Tod aufgrund jeglicher Ursache. <p>Zensurierung: Patienten ohne TTTF-Ereignis wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten PFS-Bewertung zensiert.</p> <p>Analysen zum TTTF wurden für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren sowie für Patienten in der Gesamtpopulation durchgeführt.</p> <p>Die Analysen erfolgten unter Anwendung eines einseitigen Log-Rank-Tests zum Signifikanzlevel 0,025 zur Überprüfung der statistischen Signifikanz sowie eines Cox-Regressionsmodells stratifiziert nach den zwei Faktoren „Bestes Ansprechen auf die Salvage-Therapie vor ASCT“ und „HL-Status nach Erstlinientherapie“ zur Schätzung des HR und des dazugehörigen 95%-KI.</p>
<p>ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; HL: Hodgkin Lymphom; HR: Hazard-Ratio; IRF: Unabhängiges Prüfungskomitee; KI: Konfidenzintervall; TTTF: Zeit bis zum Therapieversagen</p>	

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zum Therapieversagen (TTTF) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Morbiditätsendpunkts Zeit bis zum Therapieversagen (TTTF) ist im Detail in Tabelle 4-70 in Anhang 4-F dargestellt. Das Verzerrungspotenzial der AETHERA-Studie auf Studienebene wurde insgesamt als niedrig eingeschätzt.

In der vorliegenden RCT waren die Studienteilnehmer, die Prüfarzte und das für die Bewertung des Endpunkts verantwortliche IRF verblindet. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt und es erfolgten hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Gruppenzuteilung. Das ITT-Prinzip wurde für den vorliegenden Endpunkt adäquat umgesetzt. Der Endpunkt wurde post-hoc erhoben, basierte aber auf den a priori definierten Ereignissen frühzeitiger Therapieabbruch, Beginn einer nachfolgenden Therapie, Krankheitsprogression und Tod aufgrund jeglicher Ursache, sodass damit eine ergebnisunabhängige Berichterstattung erfolgte. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt TTTF wird somit ebenfalls als niedrig eingestuft.

Wie im Fall der Endpunkte zuvor beschrieben, war eine Entblindung vor der Primäranalyse gemäß Protokoll im Fall einer Notfallsituation des Patienten oder im Fall einer Progression der Erkrankung möglich.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Zeit bis zum Therapieversagen für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren

Studie	Behandlungs-arm	Anzahl Patienten je Arm N	Anzahl Patienten mit Ereignis (Rate) n (%)	Mediane TTF (Monate)	HR [95%-KI]; p-Wert
Zeit bis zum Therapieversagen					
AETHERA-Studie	BV+BSC	144	91 (63)	11,6	0,72 [0,53; 0,96]; p = 0,0240
	PCB+BSC	136	93 (68)	6,2	
BSC: Bestmögliche unterstützende Begleittherapie; BV: Brentuximab Vedotin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PCB: Placebo; TTF: Zeit bis zum Therapieversagen					
Referenz: Nachberechnungen für die Zeit bis zum Therapieversagen (37)					

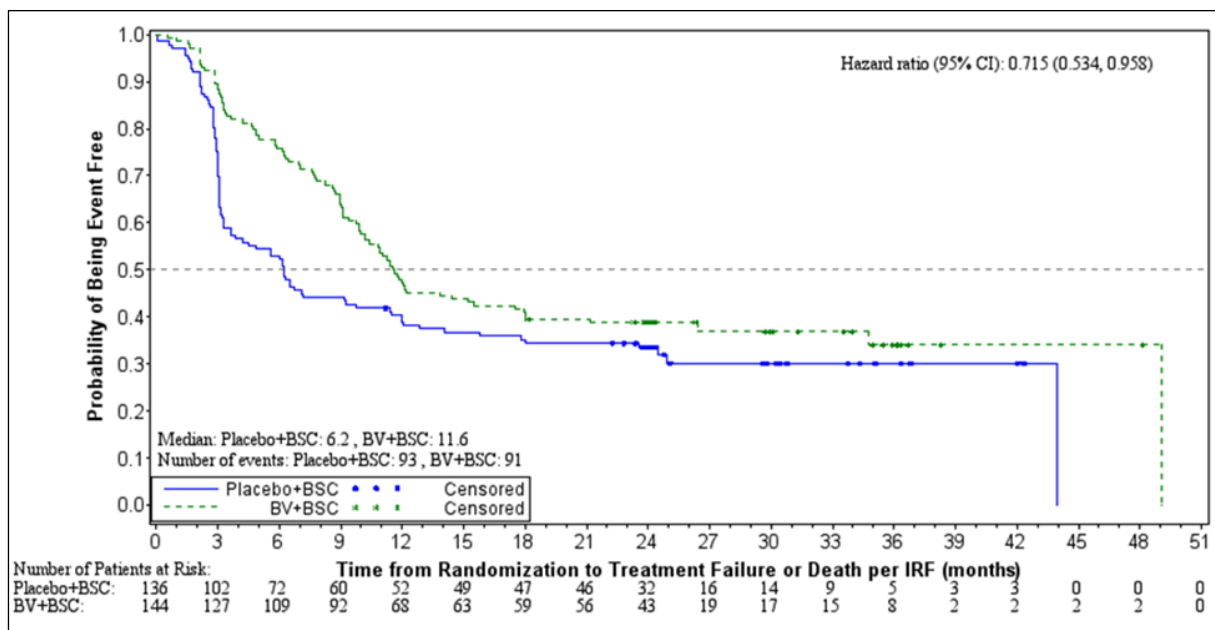


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Therapieversagen für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren

Ein Therapieversagen trat bei 91 der 144 (63%) mit BV+BSC-behandelten Patienten sowie bei 93 der 136 (68%) mit PCB+BSC-behandelten Patienten auf. Zum Zeitpunkt der Datenanalyse (14.10.2015) lag die mediane Zeit bis zum Therapieversagen im BV+BSC-Arm bei 11,6 Monaten im Vergleich zu 6,2 Monaten im PCB+BSC-Arm (siehe Tabelle 4-26 und Abbildung 6). Das HR zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Therapie mit Brentuximab Vedotin gegenüber Placebo (HR 0,72; 95%-KI [0,53; 0,96]; p = 0,0240).

Dabei war das Risiko für ein Therapieversagen im Brentuximab-Vedotin Arm um 28% reduziert.

TTTF für die Gesamtpopulation

Die mediane Zeit bis zum Therapieversagen betrug für die Gesamtpopulation 11,3 Monate im BV+BSC-Arm und 8,0 Monate im PCB+BSC-Arm. 107 Ereignisse (65%) im BV+BSC-Arm standen 103 (63%) Ereignisse im PCB+BSC-Arm gegenüber. Dies resultierte in einem HR von 0,86 (95%-KI [0,65; 1,13], $p = 0,2748$) (38).

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie zugrunde. Aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Studie insgesamt die deutsche Versorgungssituation widerspiegelt und gleichzeitig auf Ebene des Endpunkts keine Verzerrungspotenziale oder andere Gründe vorliegen, welche eine Übertragbarkeit einschränken.

4.3.1.3.1.2.4 Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (TTNT) – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (TTNT)

Studie	Operationalisierung
AETHERA-Studie	<p><u>TTNT durch Prüfarzt-Bewertung</u></p> <p>Zur Auswertung der Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (time to next treatment, TTNT), bewertet durch den Prüfarzt, wurde in der AETHERA-Studie eine post-hoc-Analyse durchgeführt. Der Endpunkt TTNT wird dabei definiert als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Erhalt einer durch den Prüfarzt berichteten Folgetherapie zur Behandlung des HL nach vorheriger Therapie mit Placebo oder Brentuximab Vedotin.</p> <p>Zensierung: Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung den Endpunkt noch nicht erreicht hatten oder von denen zum Zeitpunkt der Auswertung keine endpunktbezogenen Informationen vorlagen, da sie zum Beispiel auf eigenen Wunsch ihre Studienteilnahme beendeten, eine andere Therapie begonnen hatten oder für die keine Informationen verfügbar waren (Lost to follow-up), wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren endpunktbezogenen Information zensiert.</p> <p>Analysen zum TTNT wurden für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren sowie für Patienten in der Gesamtpopulation durchgeführt.</p> <p>Die Analysen erfolgten unter Anwendung eines einseitigen Log-Rank-Tests zum Signifikanzlevel 0,025 zur Überprüfung der statistischen Signifikanz sowie eines Cox-Regressionsmodells stratifiziert nach den zwei Faktoren „Bestes Ansprechen auf die Salvage-Therapie vor ASCT“ und „HL-Status nach Erstlinientherapie“ zur Schätzung des HR und des dazugehörigen 95%-KI.</p>
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; HL: Hodgkin Lymphom; HR: Hazard-Ratio; KI: Konfidenzintervall; TTNT: Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung	

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (TTNT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Morbiditätsendpunkts Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (TTNT) ist im Detail in Tabelle 4-70 in Anhang 4-F dargestellt. Das Verzerrungspotenzial der AETHERA-Studie auf Studienebene wurde insgesamt als niedrig eingeschätzt.

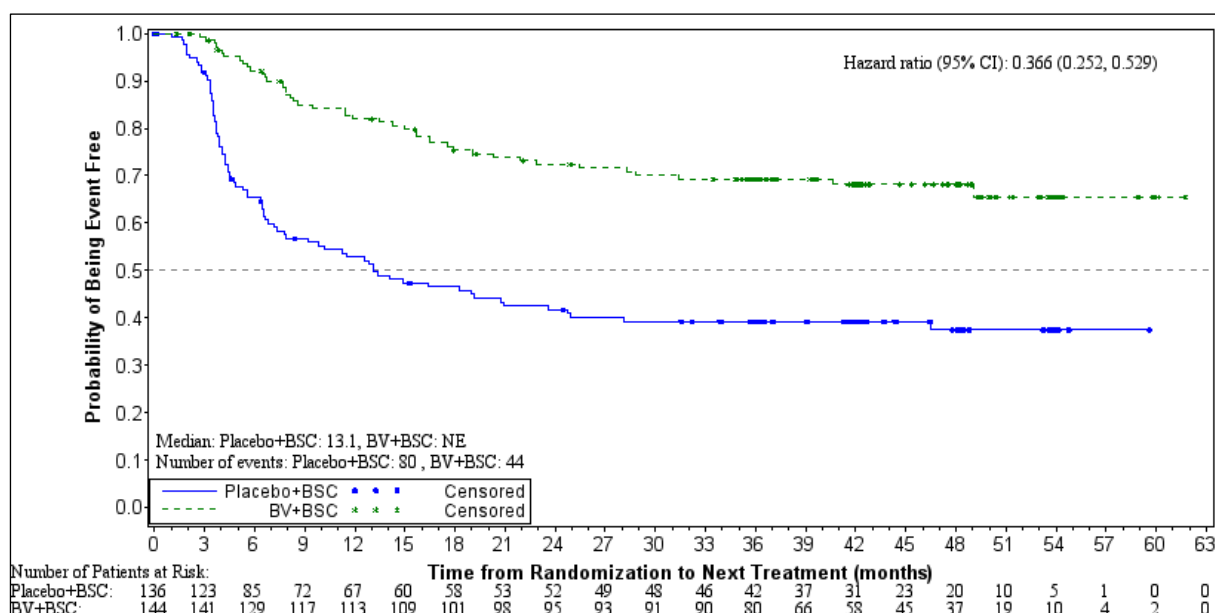
In der vorliegenden RCT waren die Studienteilnehmer, die für die Bewertung des Endpunkts verantwortlichen Prüfarzte und das IRF verblindet. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt und es erfolgten hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Gruppeneinteilung. Das ITT-Prinzip wurde für den vorliegenden Endpunkt adäquat umgesetzt. Der Endpunkt wurde post hoc analysiert, der Erhalt einer Folgetherapie zur Behandlung des HL wurde aber unabhängig durch den verblindeten Prüfarzt berichtet und war a priori definiert. Eine Berichterstattung erfolgte somit ergebnisunabhängig. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt TTNT wird somit ebenfalls als niedrig eingestuft.

Wie im Fall der Endpunkte zuvor beschrieben, war eine Entblindung vor der Primäranalyse gemäß Protokoll im Fall einer Notfallsituation des Patienten oder im Fall einer Progression der Erkrankung möglich.

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

TTNT für Patienten mit ≥ 2 RisikofaktorenTabelle 4-29: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren

Studie	Behandlungs-arm	Anzahl Patienten je Arm N	Anzahl Patienten mit Ereignis (Rate) n (%)	Median TTNT (Monate)	HR [95%-KI]; p-Wert
Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung					
AETHERA-Studie	BV+BSC	144	44 (31)	n. e.	0,37 [0,25; 0,53]; p < 0,0001
	PCB+BSC	136	80 (59)	13,1	
BSC: Bestmögliche unterstützende Begleittherapie; BV: Brentuximab Vedotin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; PCB: Placebo; TTNT: Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung					
Referenz: Nachberechnungen für die Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (37)					

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (14.10.2015) erhielten 44 Patienten (31%) im BV+BSC-Arm und 80 Patienten (59%) im PCB+BSC-Arm eine Folgetherapie. Im Brentuximab Vedotin-Arm war der Median zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht, wohingegen die mit PCB+BSC-behandelten Patienten eine mediane Zeit von 13,1 Monaten bis zum Beginn einer Folgetherapie aufwiesen (siehe Tabelle 4-29 und Abbildung 7). Das HR zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Therapie mit Brentuximab Vedotin gegenüber Placebo (HR 0,37; 95%-KI [0,25; 0,53]; p < 0,0001). Dabei war das Risiko einer notwendigen Folgetherapie im Brentuximab Vedotin-Arm um 63% reduziert.

TTNT für die Gesamtpopulation

Die mediane Zeit bis zur nächsten Behandlung wurde für die Gesamtpopulation im BV+BSC-Arm noch nicht erreicht, im PCB+BSC-Arm lag die mediane Zeit bis zur nächsten Therapie bei 20,9 Monaten. 52 Ereignisse (32%) im BV+BSC-Arm standen 87 (53%) Ereignisse im PCB+BSC-Arm gegenüber. Dies resultierte in einem statistisch signifikanten Vorteil für Patienten, die mit Brentuximab Vedotin therapiert wurden (HR = 0,44; 95%-KI [0,31; 0,62], $p < 0,0001$) (38).

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie zugrunde. Aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Studie insgesamt die deutsche Versorgungssituation widerspiegelt und gleichzeitig auf Ebene des Endpunkts keine Verzerrungspotenziale oder andere Gründe vorliegen, welche eine Übertragbarkeit einschränken.

4.3.1.3.1.2.5 Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (TTBS) – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (TTBS)

Studie	Operationalisierung
AETHERA-Studie	<p><u>B-Symptome</u></p> <p>Unter B-Symptomen versteht man die für den Patienten spürbaren und belastenden Symptome Gewichtsverlust (ungewollter Gewichtsverlust von mehr als 10 % Körpergewicht innerhalb von sechs Monaten), unerklärliches Fieber (mindestens 38°C Körpertemperatur) und Nachtschweiß mit erforderlichem Wäschewechsel.</p> <p>Das Vorhandensein von B-Symptomen wurde im Rahmen der regulären Patientenvsiste zu Studienbeginn, am ersten Tag eines jeden durchgeführten Behandlungszyklus, bei Behandlungsende sowie in den Monaten 15, 18, 21 und 24 nach der ersten Dosis durch den Prüfarzt erhoben. Zudem fanden Erhebungen auch bei irregulären Visiten statt. Bei Patienten, welche die Therapie vor den geplanten 16 Behandlungszyklen (gemäß Studienprotokoll) aus anderweitigen Gründen als einer Krankheitsprogression abbrechen, erfolgte während des Zeitraums der Langzeitbeobachtung eine regelmäßige dreimonatliche Visite, bei der auch das Vorhandensein von B-Symptomen beurteilt wurde.</p> <p>Das Auftreten von B-Symptomen ist nur für die Patienten definiert, die zu Studienbeginn frei von jeglichen B-Symptomen waren. Zwei Patienten der Placebo-Gruppe litten am Tag der Randomisierung unter B-Symptomen, weshalb diese aus der Analyse ausgeschlossen wurden (siehe CSR Tabelle 14.1.5.2; (34).</p> <p>Analysen zum TTBS wurden für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren sowie für Patienten in der Gesamtpopulation durchgeführt.</p> <p><u>Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (TTBS)</u></p> <p>Die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (time from randomization to first B-symptoms, TTBS) umfasst die Zeitspanne von der Randomisierung (Studienbeginn) bis zur erstmaligen Dokumentation von mindestens einem B-Symptom für Patienten ohne B-Symptome zu Baseline. Die Ergebnisse werden für Patienten mit mindestens einem B-Symptom nach Behandlungsbeginn dargestellt. Die Bewertung des Endpunkts wurde durch den Prüfarzt vorgenommen.</p> <p>Zensierung: Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung den Endpunkt noch nicht erreicht hatten oder von denen zum Zeitpunkt der Auswertung keine endpunktbezogenen Informationen vorlagen, da sie zum Beispiel auf eigenen Wunsch ihre Studienteilnahme beendeten, eine andere Therapie begonnen hatten oder für die keine Informationen verfügbar waren (Lost to follow-up), wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren endpunktbezogenen Information zensiert.</p> <p>Die Analysen erfolgten unter Anwendung eines einseitigen Log-Rank-Tests zum Signifikanzlevel 0,025 zur Überprüfung der statistischen Signifikanz sowie eines Cox-Regressionsmodells stratifiziert nach den zwei Faktoren „Bestes Ansprechen auf die Salvage-Therapie vor ASCT“ und „HL-Status nach Erstlinientherapie“ zur Schätzung des HR und des dazugehörigen 95%-KI.</p> <p><u>Absolute und relative Häufigkeiten der TTBS:</u></p> <p>Die Analyse der Häufigkeiten des Auftretens von B-Symptomen erfolgte ebenfalls auf Basis der Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren sowie der Patienten in der Gesamtpopulation (mit Ausschluss der o. g. Patienten der Placebo-Gruppe).</p>
<p>ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; HL: Hodgkin Lymphom; HR: Hazard-Ratio; INV: Prüfarzt; KI: Konfidenzintervall; TTBS: Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen</p>	

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (TTBS)

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Morbiditätsendpunkts Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (TTBS) ist im Detail in Tabelle 4-70 in Anhang 4-F dargestellt. Das Verzerrungspotenzial der AETHERA-Studie auf Studienebene wurde insgesamt als niedrig eingeschätzt.

In der vorliegenden RCT waren die Studienteilnehmer, das IRF und die für die Bewertung des Endpunktes verantwortlichen Prüfarzte verblindet. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt und es erfolgten hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Gruppeneinteilung. Das ITT-Prinzip wurde für den vorliegenden Endpunkt adäquat umgesetzt. Der Endpunkt wurde post-hoc analysiert, das Vorhandensein von B-Symptomen aber im Rahmen der regulären Patientenvisiten zu a priori definierten Zeitpunkten durch den Prüfarzt erhoben. Eine Berichterstattung erfolgte somit ergebnisunabhängig. Die Analyse zum Auftreten von B-Symptomen erfolgte nur in der Gruppe der Patienten, die bei Randomisierung (Studienbeginn) frei von jeglichen B-Symptomen waren. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt des Screenings frei von B-Symptomen und lediglich zwei Patienten (1,2 %) aus der Placebo-Gruppe wurden wegen des Vorhandenseins von B-Symptomen zu Studienbeginn aus der Analyse ausgeschlossen. Daher wird nicht davon ausgegangen, dass sich die Patientenkollektive der beiden betrachteten Behandlungsarme relevant unterscheiden. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt TTBS wird somit ebenfalls als niedrig eingestuft.

Wie im Fall der Endpunkte zuvor beschrieben, war eine Entblindung vor der Primäranalyse gemäß Protokoll im Fall einer Notfallsituation des Patienten oder im Fall einer Progression der Erkrankung möglich.

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

TTBS für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren

Studie	Behandlungs-arm	Anzahl Patienten je Arm N	Anzahl Patienten mit Ereignis (Rate) n (%)	Median TTBS (Monate)	HR [95%-KI]; p-Wert
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen					
AETHERA-Studie	BV+BSC	144	20 (14)	n. e.	0,79 [0,42; 1,47]; p = 0,4545
	PCB+BSC	133	20 (15)	n. e.	
Ungewollter Gewichtsverlust					
AETHERA-Studie	BV+BSC	144	9 (6)	n. e.	2,19 [0,59; 8,13]; p = 0,2302
	PCB+BSC	133	3 (2)	n. e.	
Unerklärliches Fieber					
AETHERA-Studie	BV+BSC	144	5 (3)	n. e.	0,34 [0,12; 0,96]; p = 0,0324
	PCB+BSC	133	12 (9)	n. e.	
Nachtschweiß					
AETHERA-Studie	BV+BSC	144	7 (5)	n. e.	0,36 [0,15; 0,89]; p = 0,0215
	PCB+BSC	133	15 (11)	n. e.	
BSC: Bestmögliche unterstützende Begleittherapie; BV: Brentuximab Vedotin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; PCB: Placebo; TTBS: Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen Referenz: Nachberechnungen für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (37)					

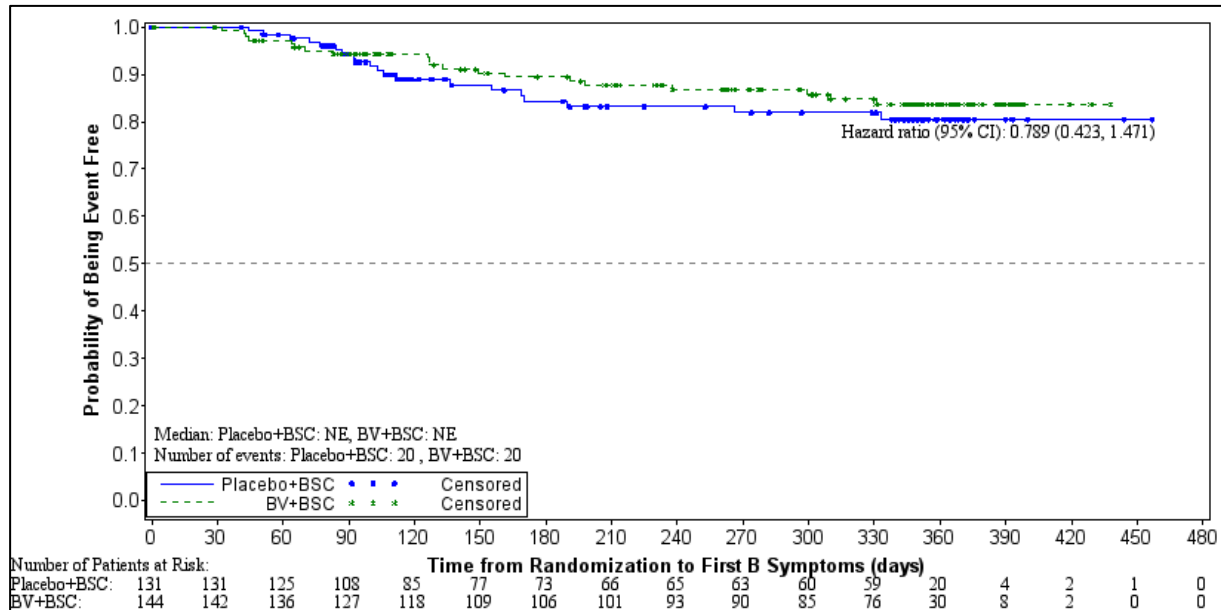


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren

Zum Zeitpunkt der Datenanalyse war die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen in keinem der Behandlungsarme erreicht. Die relativen Häufigkeiten für das erstmalige Auftreten jegliches der B-Symptome (ungewollter Gewichtsverlust, unerklärliches Fieber und Nachtschweiß) waren in beiden Therapiearmen mit 14% (20 von 144 Patienten) im BV+BSC-Arm und 15% (20 von 133 Patienten) im PCB+BSC-Arm nahezu identisch. Bezogen auf die Zeit bis zum Auftreten mindestens eines der drei B-Symptome war das Risiko in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (HR = 0,79; 95%-KI [0,42; 1,47]; $p = 0,4545$; Tabelle 4-32 und Abbildung 8). Die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des B-Symptoms unerklärliches Fieber (HR 0,34; 95%-KI [0,12; 0,96]; $p = 0,0324$) und die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des B-Symptoms Nachtschweiß (HR 0,36; 95%-KI [0,15; 0,89]; $p = 0,0215$) war im BV-BSC-Arm signifikant verlängert.

TTBS für die Gesamtpopulation

Die Ergebnisse der Patienten mit Vorliegen von ≥ 2 Risikofaktoren spiegeln die der Gesamtpopulation der AETHERA-Studie wieder. Die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen wurde sowohl im BV+BSC-Arm als auch im PCB+BSC-Arm zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch nicht erreicht. 21 (13%) aufgetretene B-Symptome im BV+BSC-Arm standen 20 (12%) Ereignissen im PCB+BSC-Arm gegenüber. Dies resultierte in einem HR von 0,89 (95%-KI ([0,48; 1,65], $p = 0,7165$) (38).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt

wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie zugrunde. Aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Studie insgesamt die deutsche Versorgungssituation widerspiegelt und gleichzeitig auf Ebene des Endpunkts keine Verzerrungspotenziale oder andere Gründe vorliegen, welche eine Übertragbarkeit einschränken.

4.3.1.3.1.2.6 Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (TTAllo) – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (TTAllo)

Studie	Operationalisierung
AETHERA-Studie	<p><u>Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (TTAllo)</u></p> <p>Zur Auswertung der Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (time to allogeneic transplantation, TTAllo), erhoben durch den Prüfarzt, wurde in der AETHERA-Studie eine post-hoc-Analyse durchgeführt.</p> <p>Der Endpunkt TTAllo wird dabei definiert als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Erhalt einer ersten allogenen Transplantation zur Behandlung des HL.</p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung den Endpunkt noch nicht erreicht hatten oder von denen zum Zeitpunkt der Auswertung keine endpunktbezogenen Informationen vorlagen, da sie zum Beispiel auf eigenen Wunsch ihre Studienteilnahme beendeten, eine andere Therapie begonnen hatten oder für die keine Informationen verfügbar waren (Lost to follow-up), wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren endpunktbezogenen Information zensiert.</p> <p>Analysen zur TTAllo wurden für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren sowie für Patienten in der Gesamtpopulation durchgeführt.</p> <p>Die Analysen erfolgten unter Anwendung eines einseitigen Log-Rank-Tests zum Signifikanzlevel 0,025 zur Überprüfung der statistischen Signifikanz sowie eines Cox-Regressionsmodells stratifiziert nach den zwei Faktoren „Bestes Ansprechen auf die Salvage-Therapie vor ASCT“ und „HL-Status nach Erstlinientherapie“ zur Schätzung des HR und des dazugehörigen 95%-KI.</p>
<p>ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; HL: Hodgkin Lymphom; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; TTAllo: Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation</p>	

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (TTAllo)

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Morbiditätsendpunkts Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (TTAllo) ist im Detail in Tabelle 4-70 in Anhang 4-F dargestellt. Das Verzerrungspotenzial der AETHERA-Studie auf Studienebene wurde insgesamt als niedrig eingeschätzt.

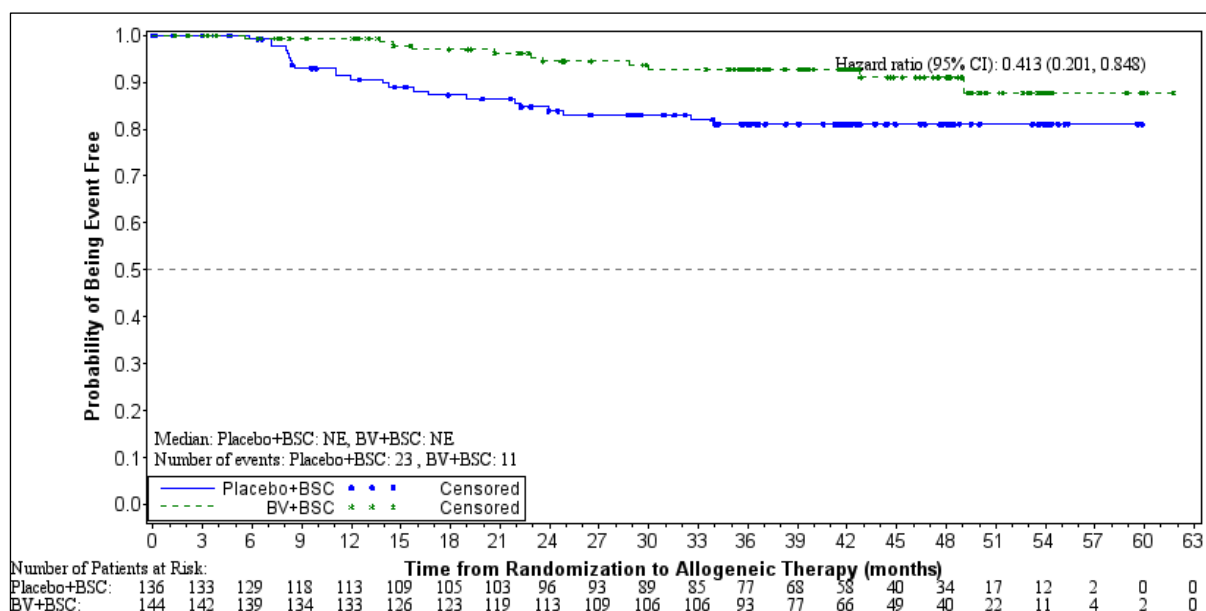
In der vorliegenden RCT waren die Studienteilnehmer, das IRF und die für die Bewertung des Endpunkts verantwortlichen Prüfarzte verblindet. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt und es erfolgten hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Gruppeneinteilung. Das ITT-Prinzip wurde für den vorliegenden Endpunkt adäquat umgesetzt. Der Endpunkt wurde post-hoc analysiert, der Erhalt einer allogenen Transplantation zur Behandlung des HL wurde aber unabhängig durch den verblindeten Prüfarzt berichtet und war a priori definiert. Eine Berichterstattung erfolgte somit ergebnisunabhängig. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt TTAllo wird somit ebenfalls als niedrig eingestuft.

Wie im Fall der Endpunkte zuvor beschrieben, war eine Entblindung vor der Primäranalyse gemäß Protokoll im Fall einer Notfallsituation des Patienten oder im Fall einer Progression der Erkrankung möglich.

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

TTAllo für Patienten mit ≥ 2 RisikofaktorenTabelle 4-35: Ergebnisse für Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren

Studie	Behandlungs-arm	Anzahl Patienten je Arm N	Anzahl Patienten mit Ereignis (Rate) n (%)	Median TTAllo (Monate)	HR [95%-KI]; p-Wert
Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation					
AETHERA-Studie	BV+BSC	144	11 (8)	n. e.	0,41 [0,20; 0,85]; p = 0,0129
	PCB+BSC	136	23 (17)	n. e.	
BSC: Bestmögliche unterstützende Begleittherapie; BV: Brentuximab Vedotin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; PCB: Placebo; TTAllo: Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation					
Referenz: Nachberechnungen für Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (37)					

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren

Insgesamt hatten zum Zeitpunkt der Datenanalyse (14.10.2015) 11 Patienten (8%) im BV+BSC-Arm und mehr als doppelt so viele Patienten im PCB+BSC-Arm (23 Patienten (17%)) eine subsequente allogene Stammzelltransplantation erhalten (siehe Tabelle 4-35). Die mediane Zeit bis zum Beginn einer allogenen Stammzelltransplantation war in beiden Behandlungsgruppen zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht erreicht, jedoch zeigte das HR einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Therapie mit Brentuximab Vedotin gegenüber Placebo (HR 0,41; 95%-KI [0,20; 0,85]; p = 0,0129; siehe Tabelle 4-35 und Abbildung 9). Dabei war das Risiko für einen früheren Beginn einer allogenen Transplantation im Brentuximab Vedotin-Arm um 59% reduziert.

Die allogene Stammzelltransplantation stellt häufig einen riskanten Eingriff für die Patienten dar, da das Risiko für das Auftreten schwerster Nebenwirkungen, wie beispielsweise einer Graft-versus-Host-Reaktion, sehr hoch ist. Daher ist die Verzögerung der Zeit bis zur allogenen Stammzelltransplantation für alle Patienten von höchster klinischer Relevanz. Neben diesen klinischen Vorteilen ist die allogenen Stammzelltransplantation darüber hinaus eine vergleichsweise teure Therapie und somit ein wichtiger Kostenfaktor für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV). Die Gesamtkosten für eine allogene SCT wurden eigenen Berechnungen zufolge als Summe der Kosten der Stammzellentnahme und der Stammzelltransplantation berechnet und ergeben in Summe 97.528,73 € (siehe Dossier zu ADCETRIS® 2012) (41). Ein Teil dieser Kosten beruht auf der relativ langen Verweildauer der Patienten im Krankenhaus (mittlere Verweildauer von 50 Tagen pro Patient). Die Vermeidung dieser Behandlung stellt daher neben der Vermeidung einer höchst gefährlichen und toxischen Therapie für den Patienten einen wesentlichen Kostenvorteil für die GKV sowie das Versorgungssystem dar.

TTAllo für die Gesamtpopulation

Die mediane Zeit bis zum Beginn einer allogenen Stammzelltransplantation wurde in beiden Therapiearmen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. 15 Ereignisse (9%) im BV+BSC-Arm standen fast doppelt so vielen allogenen Stammzelltransplantationen im PCB+BSC-Arm (25 Ereignisse [15%]) gegenüber. Dieser positive Vorteil für die Therapie mit Brentuximab Vedotin resultierte in einem HR von 0,56 (95%-KI ([0,29; 1,05], p = 0,0678) (38).

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie zugrunde. Aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Studie insgesamt die deutsche Versorgungssituation widerspiegelt und gleichzeitig auf Ebene des Endpunkts keine Verzerrungspotenziale oder andere Gründe vorliegen, welche eine Übertragbarkeit einschränken.

4.3.1.3.1.3 Lebensqualität (QoL) – RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Lebensqualität (QoL)

Studie	Operationalisierung
AETHERA-Studie	<p>Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte mittels des EQ-5D-3L-Fragebogens zu jeder planmäßigen Visite, am Behandlungsende sowie im Monat 15, 18, 21 und 24 nach der ersten Dosis. Die Daten der ausgeschiedenen Patienten wurden alle 3 Monate bis Monat 24 per Telefon oder im behandelnden Zentrum erhoben. Die Einführung des EQ-5D-Fragebogens erfolgte mit dem Amendment 2 am 16.08.2010, daher sind für 17 bereits randomisierte Patienten die EQ-5D-Daten zu Studienbeginn nicht verfügbar, ebenso fehlen Daten für zwei Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben.</p> <p>Der EQ-5D ist ein allgemeiner, krankheitsübergreifender, standardisierter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität. Er besteht aus zwei Teilbereichen: einem deskriptiven System und einer visuellen Analogskala (Visual Analogue Scale, VAS). Das deskriptive System setzt sich aus fünf Dimensionen zur Beurteilung der Lebensqualität zusammen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mobilität 2. Die Fähigkeit für sich selbst zu sorgen 3. Die Fähigkeit alltägliche Tätigkeiten durchzuführen 4. Schmerzen/körperliche Beschwerden 5. Angst/Niedergeschlagenheit. <p>Dabei haben Patienten die Möglichkeit, die fünf Domänen mittels einer 3-Punkteskala (1 = keine Probleme, 2 = moderate Probleme, 3 = ernsthafte Probleme) zu bewerten. Insgesamt sind so 243 verschiedene Antworten möglich. Die Antworten aller Dimensionen werden anhand eines standardisierten Verfahrens in einen Indexwert (Time-Trade-Off [TTO]-Index-Score) transformiert. Die VAS ist eine senkrechte Skala, auf der Patienten ihren Gesundheitszustand von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (besten Gesundheitszustand) selbst einschätzen und eintragen können (25).</p> <p>Die Veränderung der Lebensqualität wird anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren sowie für Patienten in der Gesamtpopulation dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des TTO-Index-Scores (ohne und mit Imputation fehlender Werte) für Deutschland von Studienbeginn bis zum Monat 24, • Veränderung des VAS-Scores (ohne und mit Imputation fehlender Werte) von Studienbeginn bis zum Monat 24. <p>Die Imputation fehlender Werte wurde mittels last-observation-carried-forward (LOCF)-Methode durchgeführt, bei verstorbenen Patienten wurde 0 imputiert.</p> <p>Die Index-Scores wurden mit Hilfe des TTO-Bewertungsverfahrens für Deutschland berechnet. Die TTO-Index-Scores und VAS-Scores wurden deskriptiv mittels arithmetischen Mittelwerten und 95%-Konfidenzintervallen (95%-KI) zu Studienbeginn und nach 24 Monaten zum Behandlungsende dargestellt. Ferner wurde jeweils der Monat mit der größten Mittelwertdifferenz zum Ausgangswert (d. h. zu Studienbeginn) berechnet und dargestellt.</p> <p>Die Aussagekraft der Unterschiede der mittleren TTO-Index-Scores und der VAS-Scores wurden unter Verwendung der Minimal Important Difference (MID) bewertet. Dieser Wert spiegelt den in der wissenschaftlichen Literatur als klinisch relevant angesehenen minimalen Unterschied wieder. Da für Deutschland-basierte Datensätze von Tumorpatienten keine validierten Schwellenwerte für eine MID vorliegen, wird der UK-TTO-Score zur Interpretation der Daten herangezogen; der UK-TTO-Score wird grundsätzlich als robust angesehen und kann beim Fehlen länderspezifischer Bewertungsverfahren auf andere Länder übertragen werden (27). Für den UK-TTO-Index liegt der MID-Wert bei 0,08 und für den VAS-Score bei 7 (27).</p>
	<p>EQ-5D: European Quality of Life Scale 5-Dimensions; ITT: Intention to treat; MID: Minimal Important Difference; TTO: Time-Trade-Off; UK: United Kingdom; VAS: Visuelle Analogskala</p>

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Lebensqualität anhand des EQ-5D

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunktes Lebensqualität ist im Detail in Tabelle 4-70 in Anhang 4-F dargestellt. Das Verzerrungspotenzial der AETHERA-Studie auf Studienebene wurde insgesamt als niedrig eingeschätzt.

In der vorliegenden RCT waren die Studienteilnehmer, die für die Bewertung des Endpunktes verantwortlichen Prüfarzte sowie das IRF verblindet. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt und es erfolgten hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Gruppeneinteilung. Das ITT-Prinzip wurde für den vorliegenden Endpunkt adäquat umgesetzt. Der Endpunkt war a priori definiert, die Berichterstattung erfolgte somit ergebnisunabhängig. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt QoL wird somit ebenfalls als niedrig eingestuft.

Um die Aussagekraft der Lebensqualität einzuschätzen, wurde die Adhärenz der Patienten anhand der Rücklaufquote bei der Lebensqualitätserhebung untersucht (siehe Tabelle 4-38 und Tabelle 4-39). Dabei wurde die Rücklaufquote definiert als Quotient aus der Anzahl der beantworteten Fragebögen und der Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm.

Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für das deskriptive System (TTO-Index) der EQ-5D-Fragebögen

AETHERA-Studie	TTO	BV+BSC (N = 144)		PCB+BSC (N = 136)	
		Patienten, n	Rücklaufquote, %	Patienten, n	Rücklaufquote, %
	Studienbeginn	124	86	106	78
	Monat 3	78	54	70	51
	Monat 6	105	73	89	65
	Monat 9	96	67	97	71
	Monat 12	81	56	92	68
	Monat 15	99	69	93	68
	Monat 18	110	76	96	71
	Monat 21	101	70	97	71
	Monat 24	103	72	87	64

Tabelle 4-39: Rücklaufquoten der visuellen Analogskala (VAS) der EQ-5D-Fragebögen

AETHERA-Studie	VAS	BV+BSC (N = 144)		PCB+BSC (N = 136)	
		Patienten, n	Rücklaufquote, %	Patienten, n	Rücklaufquote, %
	Studienbeginn	124	86	105	77
	Monat 3	78	54	70	51
	Monat 6	105	73	88	65
	Monat 9	97	67	97	71
	Monat 12	82	57	82	60
	Monat 15	98	68	93	68
	Monat 18	110	76	97	71
	Monat 21	101	70	96	71
	Monat 24	103	72	87	64

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

TTO-Index-Score ohne Imputation fehlender Werte für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren

Tabelle 4-40: Ergebnisse für QoL für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren anhand des EQ-5D TTO-Index-Scores (ohne Imputation fehlender Werte)

AETHERA-Studie	BV+BSC N=144		PCB+BSC N=136		Größte Mittelwert-differenz
Zeitpunkt	n	MW [95%-KI]	n	MW [95%-KI]	BV vs. Placebo [95%-KI]; p-Wert
Studienbeginn	124	0,95 [0,94; 0,97]	106	0,97 [0,96; 0,98]	-0,06 [-0,10; -0,02]; p ^o =0,0074 ^a
24 Monate	103	0,90 [0,87; 0,94]	87	0,93 [0,90; 0,96]	

a: Absolute Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsarmen im Monat 18

BSC: Bestmögliche unterstützende Begleittherapie; BV: Brentuximab Vedotin; EoT: Behandlungsende; EQ-5D: European Quality of Life Scale 5-Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; PCB: Placebo; TTO: Time-Trade-Off

Referenzen: Nachberechnungen zur Lebensqualität (42)

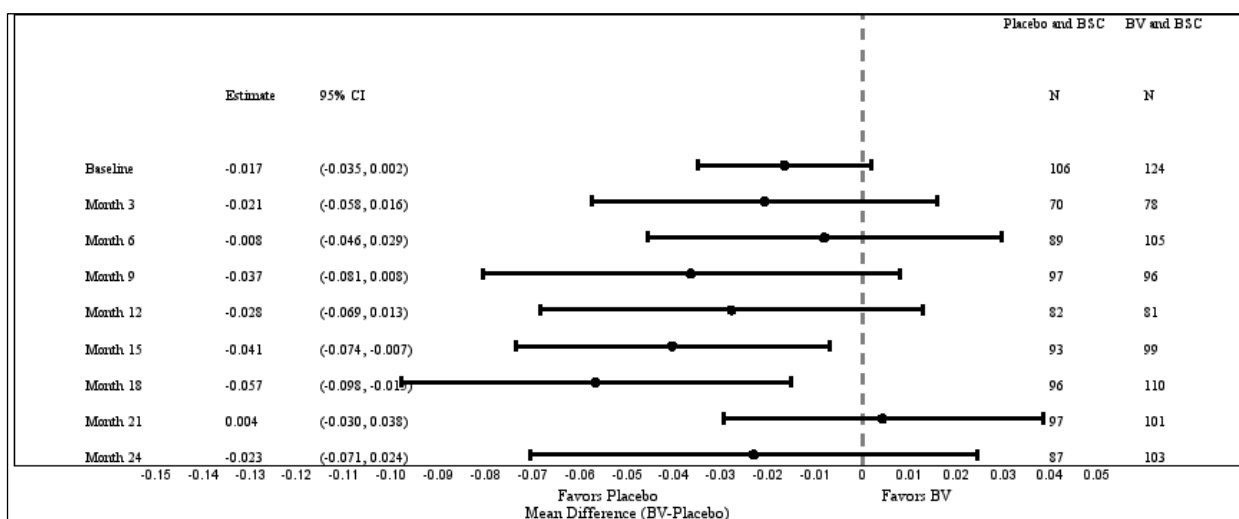


Abbildung 10: Forest-Plot für QoL für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren anhand des EQ-5D TTO-Index-Scores (ohne Imputation fehlender Werte)

In beiden Behandlungsarmen der Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren war während der Studie eine moderate Verschlechterung der mittleren TTO-Index-Scores zu beobachten (siehe Tabelle 14.3.10.1A) (42). Es kann daher angenommen werden, dass das Auftreten einer Krankheitsprogression in beiden Behandlungsarmen mit dem Trend einer verminderten Lebensqualität einhergeht. Die Mittelwerte schwankten in der Brentuximab Vedotin-Gruppe zwischen dem maximalen Wert von 0,95 zu Studienbeginn und dem minimalen Wert von 0,88 nach 18 Monaten. Auch in der Placebo-Gruppe schwankten die Mittelwerte zwischen einem maximalen Wert von 0,97 zu Studienbeginn und einem minimalen Wert von 0,92 nach neun Monaten. Nach 24 Monaten lag der mittlere TTO-Index-Score bei 0,90 im BV+BSC-Arm und bei 0,93 im PCB+BSC-Arm. Insgesamt lagen die gemessenen Mittelwerte in beiden Gruppen auf einem vergleichbar hohen Niveau, wobei die größte Mittelwertdifferenz

zwischen den beiden Behandlungsgruppen nach 18 Monaten bei -0,06 (95%-KI [-0,10; -0,02]; $p = 0,0074$) zu verzeichnen war (siehe Tabelle 4-40).

Da für Deutschland-basierte Datensätze von Tumorpatienten keine validierten Schwellenwerte für eine minimale klinisch relevante Veränderung (MID) vorliegen, wird auf eine detaillierte Diskussion sowie die tabellarische Auflistung der Mittelwertdifferenzen verzichtet. Der UK-TTO-Score wird grundsätzlich als robust angesehen und kann beim Fehlen länderspezifischer Bewertungsverfahren auf andere Länder übertragen werden (27). Überträgt man somit hilfsweise die für den UK-TTO-Score definierte MID von 0,08 auf den deutschen Score, so lässt sich feststellen, dass die Mittelwertdifferenzen zu allen Zeitpunkten unterhalb des Schwellenwerts für eine minimale klinisch relevante Veränderung liegen (siehe Abbildung 10). Die Patienten weisen jedoch trotz der Einnahme einer Chemotherapie und des damit verbundenen vermehrten Auftretens von jeglichen unerwünschten Ereignissen, Neuropathien und Therapieabbrüchen keine bedeutende Verschlechterung ihrer Lebensqualität im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm auf.

TTO-Index-Score mit Imputation fehlender Werte

Die Imputation fehlender Werte wurde mittels LOCF-Methode durchgeführt. Hierbei wird die letzte Beobachtung fortgeschrieben. Abweichungen in der Fallzahl zu Studienbeginn sind dadurch zu erklären, dass einige wenige Patienten randomisiert wurden bevor der EQ-5D-Fragebogen implementiert wurde. Imputationen nach der oben genannten Methode erfordern aber zumindest einen erhobenen Wert, sodass eine Imputation vor der ersten Teilnahme nicht erfolgte.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für QoL für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren anhand des EQ-5D TTO-Index-Scores (mit Imputation fehlender Werte)

AETHERA-Studie	BV+BSC N=144		PCB+BSC N=136		Größte Mittelwertdifferenz BV vs. Placebo [95%-KI]; p-Wert
	n	MW [95%-KI]	n	MW [95%-KI]	
Studienbeginn	124	0,95 [0,94; 0,97]	106	0,97 [0,96; 0,98]	-0,05 [-0,12; 0,01]; $p = 0,0903^a$
24 Monate	135	0,79 [0,73; 0,85]	128	0,80 [0,74; 0,86]	

a: Absolute Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsarmen im Monat 15
 BSC: Bestmögliche unterstützende Begleittherapie; BV: Brentuximab Vedotin; EoT: Behandlungsende; EQ-5D: European Quality of Life Scale 5-Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; PCB: Placebo; QoL: Lebensqualität; TTO: Time-Trade-Off
 Referenzen: Nachberechnungen zur Lebensqualität (42)

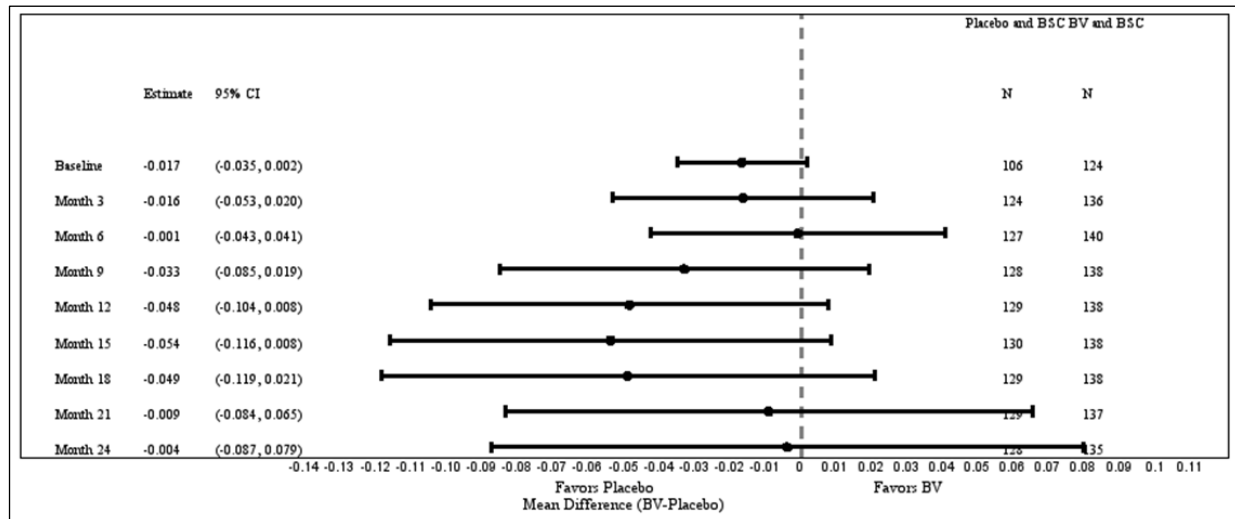


Abbildung 11: Forest-Plot für QoL für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren, Mittelwertdifferenzen des EQ-5D TTO-Index-Scores (mit Imputation fehlender Werte)

Nach der Imputation fehlender Werte zeigte sich für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren in beiden Behandlungsarmen eine stetige Abnahme der Lebensqualität gemessen anhand der mittleren TTO-Index-Scores (siehe Tabelle 14.3.10.1B) (42). Die Mittelwerte schwankten im Brentuximab Vedotin-Arm zwischen dem maximalen Wert von 0,95 zu Studienbeginn und dem minimalen Wert von 0,79 nach 24 Monaten; im Placebo-Arm zwischen dem maximalen Wert von 0,97 zu Studienbeginn und dem minimalen Wert von 0,80 nach 24 Monaten. Die maximale Mittelwertdifferenz zwischen beiden Therapiearmen lag im Monat 15 vor und betrug -0,05 (95%-KI [-0,12; 0,01]; $p = 0,0903$) (siehe Abbildung 11).

Nach der Imputation von fehlenden Werten liegt noch immer keine ausreichende Evidenz vor, um einen statistisch signifikanten Unterschied in der Lebensqualität zwischen dem BV+BSC und PCB+ BSC-Arm aufzuzeigen (siehe Tabelle 4-41).

TTO-Index-Scores für die Gesamtpopulation

Die Daten der Lebensqualität, gemessen anhand des TTO-Index-Scores, stellen sich auch für die Gesamtpopulation der AETHERA-Studie vergleichbar dar. Insgesamt lagen die gemessenen Mittelwerte in beiden Behandlungsgruppen in der Gesamtpopulation auf einem vergleichbar hohen Niveau, sodass sich zu keinem Zeitpunkt ein klinisch relevanter bzw. statistisch signifikanter Unterschied ergab. Die mittleren Unterschiede zwischen dem BV+BSC-Arm und dem PCB+BSC-Arm erreichten ihr Maximum im Monat 9 und 18 mit jeweils -0,05 (ohne Imputation) bzw. im Monat 15 und 18 mit jeweils -0,07 (mit Imputation). Dabei lag der mittlere Unterschied zu Baseline jeweils bei -0,017, sowie im Monat 24 bei -0,033 (mit Imputation) bzw. -0,024 (ohne Imputation) (43).

In der Gesamtschau reicht die Datenlage nicht aus, um einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Therapiearmen zu zeigen. Eine valide Aussage für einen Vorteil oder Nachteil in der Behandlung von Patienten mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko

nach ASCT, die ≥ 2 Risikofaktoren vorweisen, ist in Bezug auf die mittels TTO-Index-Score gemessene Lebensqualität demnach nicht möglich.

Lebensqualität gemessen anhand des EQ-5D VAS-Scores

Mittels der visuellen Analogskala können Patienten die Selbsteinschätzung ihres Gesundheitszustands auf einer von 0 bis 100 reichenden Skala eintragen, wobei der Wert 100 den bestmöglichen Gesundheitszustand darstellt. Die Auswertung erfolgt grundsätzlich direkt anhand der eingetragenen Werte, ohne dass es einer länderspezifischen Anpassung bedarf.

VAS-Score ohne Imputation fehlender Werte

Tabelle 4-42: Ergebnisse für QoL für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren anhand des EQ-5D VAS-Scores (ohne Imputation fehlender Werte)

EQ-5D VAS-Score für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren					
AETHERA-Studie	BV+BSC N=144		PCB+BSC N=136		Größte Mittelwertdifferenz
Zeitpunkt	n	MW [95%-KI]	n	MW [95%-KI]	BV vs. Placebo [95%-KI]; p-Wert
Studienbeginn	124	77,91 [75,39; 80,43]	105	78,64 [76,13; 81,15]	-2,27 [-7,22; 2,68] p = 0,3664 ^a
24 Monate	103	84,79 [81,71; 87,86]	87	83,86 [80,69; 87,03]	

a: Absolute Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsarmen im Monat 3
 BSC: Bestmögliche unterstützende Begleittherapie; BV: Brentuximab Vedotin; EoT: Behandlungsende; EQ-5D: European Quality of Life Scale 5-Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; PCB: Placebo; QoL: Lebensqualität; VAS: Visuelle Analogskala
 Referenz: Nachberechnungen zur Lebensqualität (42)

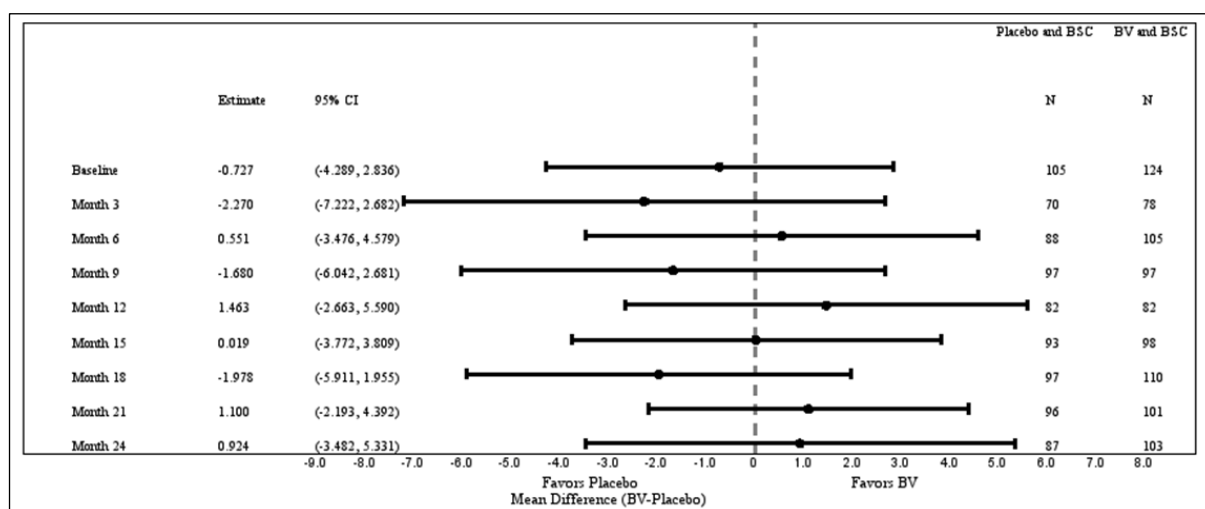


Abbildung 12: Forest-Plot für QoL für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren, Mittelwertdifferenzen des EQ-5D VAS-Scores (ohne Imputation fehlender Werte)

In beiden Studienarmen zeigte sich ein leichter Anstieg der Lebensqualität dokumentiert durch den EQ-5D VAS-Score von Studienbeginn bis Studienende (siehe Tabelle 14.3.10.2A) (42). Im zeitlichen Verlauf stieg der mittlere VAS-Score der BV+BSC-Gruppe von 77,91 zu Studienbeginn auf 84,79 nach 24 Monaten. Auch in der PCB+BSC-Gruppe stieg der Mittelwert von 78,64 zu Studienbeginn auf 83,86 zum Behandlungsende (nach 24 Monaten) an (siehe Tabelle 4-42).

Insgesamt zeigten die EQ-5D VAS-Scores beider Behandlungsgruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied auf, sodass von einer vergleichbaren Lebensqualität zwischen den Behandlungsarmen zu allen Beobachtungszeitpunkten ausgegangen werden kann. Die größte Mittelwertdifferenz zwischen beiden Therapiearmen lag nach drei Monaten bei -2,27 (95%-KI [-7,22; 2,68]; $p = 0,3664$; siehe Tabelle 4-42 und Abbildung 12) und war somit zu allen Zeitpunkten deutlich kleiner als der für den EQ-5D VAS-Score vorgeschlagene MID-Wert für Tumorpatienten von 7 (27). Folglich reichen auch hier die verfügbaren Daten nicht aus, um einen klinisch relevanten Unterschied der Lebensqualität zwischen den Therapiearmen in aufzuzeigen.

VAS-Score mit Imputation fehlender Werte

Die Imputation fehlender Werte wurde mittels LOCF-Methode durchgeführt. Hierbei wird die letzte Beobachtung fortgeschrieben. Abweichungen in der Fallzahl zu Studienbeginn sind dadurch zu erklären, dass einige wenige Patienten randomisiert wurden bevor der EQ-5D-Fragebogen implementiert wurde. Imputationen nach der oben genannten Methode erfordern aber zumindest einen erhobenen Wert, sodass eine Imputation vor der ersten Teilnahme nicht erfolgte.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für QoL für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren anhand des EQ-5D VAS-Scores (mit Imputation fehlender Werte)

EQ-5D VAS-Score für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren ^a					
AETHERA-Studie	BV+BSC N=144		PCB+BSC N=136		Größte Mittelwertdifferenz
Zeitpunkt	n	MW [95%-KI]	n	MW [95%-KI]	BV vs. Placebo [95%-KI]; p-Wert
Studienbeginn	124	77,91 [75,39; 80,43]	105	78,64 [76,13; 81,15]	3,52 [-4,19; 11,23] $p = 0,3697^a$
24 Monate	135	74,64 [69,34; 79,95]	128	71,13 [65,47; 76,79]	

a: Absolute Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsarmen im Monat 24
 BSC: Bestmögliche unterstützende Begleittherapie; BV: Brentuximab Vedotin; EoT: Behandlungsende; EQ-5D: European Quality of Life Scale 5-Dimensions; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MW: Mittelwert; PCB: Placebo; QoL: Lebensqualität; VAS: Visuelle Analogskala
 Referenz: Nachberechnungen zur Lebensqualität (42)

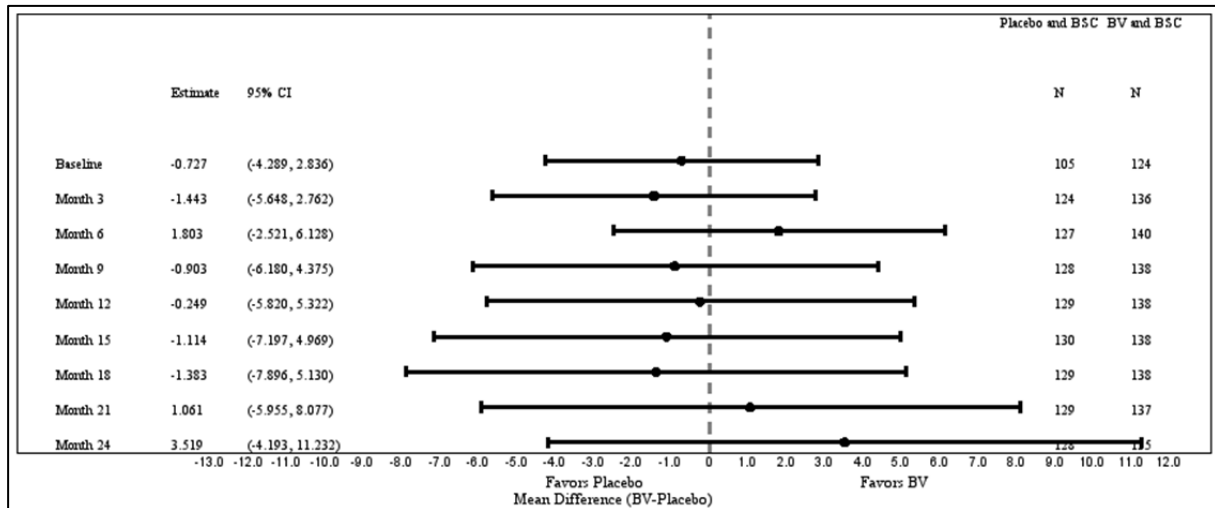


Abbildung 13: Forest-Plot für QoL für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren anhand des EQ-5D VAS-Scores (mit Imputation fehlender Werte)

Nach der Imputation fehlender Werte zeigte sich in beiden Behandlungsarmen in der Population der Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren eine Abnahme der Lebensqualität gemessen mit den mittleren EQ-5D VAS-Scores (siehe Tabelle 14.3.10.2B) (42). Die Mittelwerte im BV+BSC-Arm lagen zwischen 77,91 zu Studienbeginn und dem minimalen Wert von 74,64 zum Behandlungsende (nach 24 Monaten) sowie im Placebo-Arm zwischen dem arithmetischen Mittelwert von 78,64 zu Studienbeginn und dem minimalen Wert von 71,13 nach 24 Monaten. Die maximale Mittelwertdifferenz zwischen den beiden Therapiearmen lag in Monat 24 vor und betrug 3,52 (95%-KI [-4,19; 11,23]; $p = 0,3697$). Auch nach Imputation fehlender Daten erreichen die Unterschiede zwischen beiden Armen keine statistische Signifikanz in der Veränderung der Lebensqualität der Patienten nach bis zu 16 Zyklen Brentuximab Vedotin, verglichen zu Placebo (siehe Tabelle 4-43).

VAS-Score für die Gesamtpopulation

Die Ergebnisse der mittels VAS-Score gemessenen Lebensqualität der Patientenpopulation mit ≥ 2 Risikofaktoren, stellen sich auch für die Gesamtpopulation der AETHERA-Studie vergleichbar dar. Insgesamt lagen die gemessenen Mittelwerte in beiden Behandlungsgruppen in der Gesamtpopulation auf einem vergleichbar hohen Niveau, sodass sich zu keinem Zeitpunkt ein klinisch relevanter bzw. statistisch signifikanter Unterschied ergab. Die mittleren Unterschiede zwischen dem BV+BSC-Arm und dem PCB+BSC-Arm erreichten ihr Maximum im Monat 18 mit -3,79 (mit Imputation) bzw. im Monat 9 mit -2,59 (ohne Imputation) (43).

Es liegt demnach keine ausreichende Evidenz vor, um einen Unterschied im zeitlichen Verlauf zwischen den Therapiearmen aufzuzeigen.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse zur Erhebung der Lebensqualität der Patienten, gemessen anhand der mittleren TTO-Index-Scores sowie der VAS-Scores, in der AETHERA-Studie keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen trotz Anwendung einer

Chemotherapie und im Vergleich zu Placebo. Insgesamt lagen die Mittelwerte zu allen Zeitpunkten in beiden Behandlungsgruppen auf einem vergleichbar hohen Niveau. Da die Mittelwertdifferenzen zwischen beiden Behandlungsgruppen für die genannten Scores im Allgemeinen kleiner als die jeweiligen validierten Schwellenwerte für eine MID waren, kann zwischen beiden Behandlungsgruppen kein klinisch relevanter Unterschied festgestellt werden.

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie zugrunde. Aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Studie insgesamt die deutsche Versorgungssituation widerspiegelt und gleichzeitig auf Ebene des Endpunkts keine Verzerrungspotenziale oder andere Gründe vorliegen, welche eine Übertragbarkeit einschränken.

4.3.1.3.1.4 Sicherheit – RCT

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse (AE) – RCT

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse (AE)

Studie	Operationalisierung
AETHERA-Studie	<p><u>Unerwünschte Ereignisse (treatment-emergent adverse events, AE)</u></p> <p>Ein unter der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis war als ein neu aufgetretenes oder sich verschlechterndes unerwünschtes Ereignis nach der ersten Dosis der Studienmedikation definiert. Unerwünschte Ereignisse mit unbekanntem Startdatum wurden als unter der Behandlung aufgetreten betrachtet, falls sie nicht als Vorerkrankung dokumentiert waren.</p> <p>Alle AE wurden durch den Prüfarzt (investigator, INV) erhoben und gemäß des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 16.1 kodiert. Die Schwere eines unerwünschten Ereignisses wurde nach den Kriterien des National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0 klassifiziert. Diese Kriterien sind im Studienmanual bereitgestellt oder können unter der URL: http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html eingesehen werden.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis, welches fatal oder lebensbedrohlich war, zu Krankenhaus-einweisung oder Behinderung/Handlungsunfähigkeit führte, eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hatte oder medizinisch signifikant war, wurde als</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>schwerwiegendes unerwünschtes Ereignisse (treatment-emergent serious adverse event, SAE) klassifiziert.</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Das Analyseset der Sicherheitspopulation (safety analysis set, SAS) enthält alle Patienten, die mindestens eine Dosis mit Brentuximab Vedotin oder Placebo erhielten. Patienten, die mindestens eine Dosis mit Brentuximab Vedotin erhielten, wurden dem Brentuximab Vedotin+BSC-Arm zugeordnet. Patienten, die kein Brentuximab Vedotin, aber mindestens eine Dosis Placebo erhalten hatten, wurden dem Placebo+BSC-Arm zugeordnet.</p> <p>Folgende Analysen für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren sowie für Patienten in der Gesamtpopulation werden basierend auf der Sicherheitspopulation (SAS) für die folgenden Ereignisse berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • alle unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse jeglichen Schweregrades (treatment-emergent adverse events, AE) • in Zusammenhang mit der Behandlung stehende unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades (treatment-related adverse events, TRAE), • unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3, • alle unter der Behandlung aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (treatment-emergent serious adverse events, SAE) • in Zusammenhang mit der Behandlung stehende schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (treatment-related serious adverse events), • unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, • unerwünschte Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ der Patienten beobachtet wurden, • Inzidenz von Neuropathien, • Zeit bis zum Eintreten von Neuropathien. <p>Das Auftreten der oben genannten Ereignisse wurde deskriptiv als Anzahl und Häufigkeit von Patienten mit mindestens einem Ereignis dargestellt. Ferner wurden die jeweiligen Inzidenzraten mittels relativem Risiko (RR), Odds Ratio (OR), der absoluten Risikoreduktion (ARR; in %) und den dazugehörigen 95% Konfidenzintervallen (95%-KI) mit p-Wert nach dem Chi²-Hypothesentest berechnet und dargestellt (dichotome Analyse). P-Werte wurden mittels Fisher's Exakt-Test berechnet.</p> <p>Das HR und das dazugehörige 95%-KI für Zeit bis zum Abbruch der Behandlung aufgrund einer Neuropathie wurde basierend auf dem Log-Rank-Test und einem Cox-Regressions-Modell stratifiziert nach den zwei Faktoren „Bestes Ansprechen auf die Salvage-Therapie vor ASCT“ und „HL-Status nach Erstlinientherapie“ berechnet.</p>
	<p>AE: Unter der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis; ARR: Absolute Risikoreduktion; ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; BSC: Bestmögliche unterstützende Begleittherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HL: Hodgkin Lymphom; HR: Hazard Ratio; INV: Prüfarzt; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SAE: Unter der Behandlung aufgetretenes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SAS: Safety Analysis Set</p>

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunktes Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse ist im Detail in Tabelle 4-70 in Anhang 4-F dargestellt. Das Verzerrungspotenzial der AETHERA-Studie auf Studienebene wurde insgesamt als niedrig eingeschätzt.

In der vorliegenden RCT waren die Studienteilnehmer, die für die Bewertung des Endpunktes verantwortlichen Prüfarzte sowie das IRF verblindet. Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig durch eine computergenerierte Liste und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Das ITT-Prinzip wurde für die Bewertung der Sicherheit adäquat umgesetzt. Der Endpunkt war a priori definiert, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunkt-spezifische oder endpunkt-übergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Somit wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die AETHERA-Studie als niedrig eingestuft.

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

Im Folgenden wird eine Übersicht zu allen dokumentierten unerwünschten Ereignissen für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren mit dem zu bewertenden Arzneimittel dargestellt sowie alle unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse gemäß Preferred Term (PT), die mit einer Häufigkeit von mindestens 10% bei den Patienten in einem Behandlungsarm auftraten. Zusätzlich werden die häufigsten peripheren Neuropathien und deren Auftreten sowie Rückbildung jeweils nach Schweregrad beschrieben.

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (Safety-Population; dichotome Analyse)

Studie	Behandlungsarm	Anzahl Patienten je Arm N	Anzahl Patienten mit Ereignis (Rate) n (%)	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	p-Wert ^a
Alle unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse jeglichen Schweregrades (treatment-emergent adverse events, AE)^b							
SGN35-005 (AETHERA)	BV+BSC	146	143 (98)	1,12 [1,05; 1,21]	7,05 [2,02; 24,64]	0,11 [0,05; 0,017]	0,0007
	PCB+BSC	132	115 (87)				
In Zusammenhang mit der Behandlung stehende unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades (treatment-related adverse events)							
SGN35-005 (AETHERA)	BV+BSC	146	127 (87)	1,91 [1,57; 2,33]	8,02 [4,44; 14,49]	0,42 [0,31; 0,52]	< 0,0001
	PCB+BSC	132	60 (45)				
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad ≥ 3							
SGN35-005 (AETHERA)	BV+BSC	146	83 (57)	1,63 [1,24; 2,14]	2,46 [1,52; 4,00]	0,22 [0,11; 0,33]	0,0003
	PCB+BSC	132	46 (35)				
Alle unter der Behandlung aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (treatment-emergent serious adverse events, SAE)							
SGN35-005 (AETHERA)	BV+BSC	146	35 (24)	1,76 [1,05; 2,95]	2,00 [1,07; 3,73]	0,10 [0,01; 0,19]	0,0325
	PCB+BSC	132	18 (14)				
In Zusammenhang mit der Behandlung stehende schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (treatment-related serious adverse events)^c							
SGN35-005 (AETHERA)	BV+BSC	146	16 (11)	2,41 [0,97; 5,98]	2,58 [0,98; 6,82]	0,06 [0,00; 0,13]	0,0732
	PCB+BSC	132	6 (5)				

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten							
SGN35-005 (AETHERA)	BV+BSC	146	44 (30)	5,68 [2,65; 12,18]	7,70 [3,33; 17,83]	0,25 [0,16; 0,33]	< 0,0001
	PCB+BSC	132	7 (5)				
<p>a: p-Wert berechnet mit Fisher´s Exakt-Test.</p> <p>b: Ein unter der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis wurde als ein neu aufgetretenes (zu Studienbeginn noch nicht vorliegend) oder sich verschlechterndes AE nach der ersten Dosis der Studienmedikation definiert.</p> <p>c: Alle Ereignisse aufgetreten ab Studientag 1 vor Gabe der ersten Dosis bis zum Ende des Berichtens der Sicherheit.</p> <p>AE: Unter der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis; ARR: Absolute Risikoreduktion; BSC: Bestmögliche unterstützende Begleittherapie; BV: Brentuximab Vedotin; OR: Odds Ratio; PCB: Placebo; RR: Relatives Risiko; SAE: Unter der Behandlung aufgetretenes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p> <p>Referenz: Nachberechnungen zur Sicherheit (44)</p>							

Insgesamt trat bei 98% (143/146) der Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren unter Therapie mit BV+BSC gegenüber 87% (115/132) der Patienten unter Behandlung mit PCB+BSC ein unerwünschtes Ereignis jeglichen Schweregrades auf (siehe Tabelle 4-46). Der Effektschätzer Relatives Risiko (RR) zeigte in Bezug auf diesen Endpunkt wie erwartet einen statistisch signifikanten Vorteil für Placebo ($p = 0,0007$).

In Zusammenhang mit der Behandlung stehende unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades traten im BV+BSC-Arm mit 87% (127/146) statistisch signifikant häufiger auf als im PCB+BSC-Arm mit 45% (60/132) ($p < 0,0001$; siehe Tabelle 4-46). Unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad ≥ 3 waren im Brentuximab Vedotin-Arm mit 57% (83 Patienten) häufiger als im Placebo-Arm (35% (46/132)); das Risiko für das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses Schweregrad ≥ 3 war dabei unter der Behandlung mit Brentuximab Vedotin signifikant um 63% erhöht (RR 1,63; 95%-KI [1,24; 2,14]; $p = 0,0003$).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 24% (35/146) der Patienten im BV+BSC-Arm im Vergleich zu 14% (18/132) der mit PCB+BSC behandelten Patienten statistisch signifikant häufiger auf ($p = 0,0325$; Tabelle 4-46).

Die Anzahl an in Zusammenhang mit der Behandlung stehenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war in beiden Armen ähnlich, trotz des Vergleichs eines hochwirksamen aber auch toxischen Chemotherapeutikums mit einem Placebo (11% [16 Patienten] Brentuximab Vedotin gegenüber 5% [6 Patienten] Placebo (RR 2,41; 95%-KI [0,97; 5,98]; $p = 0,0732$).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, traten erwartungsgemäß unter BV+BSC statistisch signifikant häufiger auf als unter der Behandlung mit PCB+BSC (BV+BSC 30% [44 Patienten] vs. PCB+BSC 5% [7 Patienten]; $p < 0,0001$) (siehe Tabelle 4-46).

Insgesamt zeigten sich unter der Behandlung mit Placebo erwartungsgemäß weniger unerwünschte Ereignisse. Dies resultiert aus der Tatsache, dass diese Therapie wirkstofffrei war und daher per se mit dieser keine wirkstoffassoziierten unerwünschten Ereignisse verbunden sind. Brentuximab Vedotin, welches in der vorliegenden Studie gegen Placebo getestet wurde, ist hingegen ein hochwirksames Chemotherapeutikum, von dem bekannt ist, dass es zu unerwünschten Ereignissen führen kann. Hinsichtlich der statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Brentuximab Vedotin-Arm und dem Placebo-Arm ist zu beachten, dass keine Adjustierung für multiples Testen erfolgte und die p-Werte daher als deskriptiv zu betrachten sind.

Unerwünschte Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ der Patienten beobachtet wurden

In Tabelle 4-47 sind sämtliche in Zusammenhang mit der Behandlung stehenden unerwünschten Ereignisse gemäß Preferred Term dargestellt, die mit einer Häufigkeit von mindestens 10% bei den Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren in einem der beiden Studienarme aufgetreten sind.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für AE gemäß Preferred Term, die bei $\geq 10\%$ der Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren aufgetreten sind (Safety-Population; dichotome Analyse)

AETHERA-Studie	BV+BSC (N = 146)		PCB+BSC (N = 132)		BV+BSC vs. PCB+BSC			
	n	%	n	%	RR [95%-KI]	ORR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	p-Wert ^a
Periphere sensorische Neuropathie	80	55	18	14	4,02 [2,56; 6,33]	7,68 [4,24; 13,91]	0,41 [0,31; 0,51]	< 0,0001
Neutropenie	48	33	17	13	2,55 [1,55; 4,21]	3,31 [1,79; 6,13]	0,20 [0,10; 0,30]	0,0001
Infektion der oberen Atemwege	37	25	27	20	1,24 [0,80; 1,92]	1,32 [0,75; 2,32]	0,05 [-0,05; 0,15]	0,3924
Periphere motorische Neuropathie	32	22	1	<1	28,93 [4,01; 208,79]	36,77 [4,95; 273,38]	0,21 [0,14; 0,28]	< 0,0001
Fatigue	31	21	22	17	1,27 [0,78; 2,09]	1,35 [0,74; 2,47]	0,05 [-0,05; 0,14]	0,3618
Übelkeit	29	20	9	7	2,91 [1,43; 5,92]	3,34 [1,54; 7,46]	0,13 [0,05; 0,21]	0,0016
Gewichtsverlust	29	20	7	5	3,75 [1,70; 8,26]	4,43 [1,87; 10,49]	0,15 [0,07; 0,22]	0,0003
Diarrhö	28	19	10	8	2,53 [1,28; 5,01]	2,89 [1,35; 6,22]	0,12 [0,04; 0,19]	0,0051
Pyrexie	27	18	24	18	1,02 [0,62; 1,67]	1,02 [0,56; 1,88]	0,00 [-0,09; 0,09]	1,000
Arthralgie	25	17	12	9	1,88 [0,99; 3,60]	2,07 [0,99; 4,30]	0,08 [0,00; 0,16]	0,0534
Husten	24	16	23	17	0,94 [0,56; 1,59]	0,93 [0,50; 1,75]	-0,01 [-0,10; 0,08]	0,8734
Erbrechen	22	15	9	7	2,21 [1,06; 4,63]	2,42 [1,07; 5,48]	0,08 [0,01; 0,15]	0,0355
Abdominaler Schmerz	20	14	4	3	4,52 [1,59; 12,88]	5,08 [1,69; 15,28]	0,11 [0,04; 0,17]	0,0021
Verstopfung	17	12	5	4	3,07 [1,17; 8,10]	3,35 [1,20; 9,35]	0,08 [0,02; 0,14]	0,0242
Appetitlosigkeit	17	12	8	6	1,92 [0,86; 4,30]	2,04 [0,85; 4,90]	0,06 [-0,01; 0,12]	0,1411
Pruritus	17	12	9	7	1,71 [0,79; 3,70]	1,80 [0,77; 4,19]	0,05 [-0,02; 0,12]	0,2164
Dyspnoe	16	11	7	5	2,07 [0,88; 4,78]	2,20 [0,87; 5,52]	0,06 [-0,01; 0,12]	0,1258

AETHERA-Studie	BV+BSC (N = 146)		PCB+BSC (N = 132)		BV+BSC vs. PCB+BSC			
	n	%	n	%	RR [95%-KI]	ORR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	p-Wert ^a
Kopfschmerz	15	10	11	8	1,23 [0,59; 2,59]	1,26 [0,56; 2,85]	0,02 [-0,05;0,09]	0,6814
Nachtschweiß	8	5	17	13	0,43 [0,19; 0,95]	0,39 [0,16; 0,94]	-0,07 [-0,14; 0,01]	0,0364

a: p-Wert berechnet mit Fisher's Exakt-Test
ARR: Absolute Risikoreduktion; BSC: Bestmögliche unterstützende Begleittherapie; BV: Brentuximab Vedotin; OR: Odds Ratio; PCB: Placebo; RR: Relatives Risiko
Referenz: Nachberechnungen zur Sicherheit (44)

Im BV+BSC-Arm traten die folgenden unerwünschten Ereignisse statistisch signifikant häufiger auf: periphere sensorische und motorische Neuropathien (55% vs. 14% und 22% vs. < 1%), Neutropenien (33% vs. 13%), Übelkeit (20% vs. 7%), Gewichtsverlust (20% vs. 5%), Diarrhö (19% vs. 8%), Erbrechen (15% vs. 7%), abdominale Schmerzen (14% vs. 3%) und Verstopfung (12% vs. 4%) (siehe Tabelle 4-47). Dagegen trat im Placebo-Arm statistisch signifikant häufiger Nachtschweiß auf als im Brentuximab Vedotin-Arm (13% vs. 5%; $p = 0,0364$). Diese Ergebnisse wurden durch RR, OR und ARR bestätigt.

Hinsichtlich des Auftretens der übrigen oben genannten unerwünschten Ereignisse lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe vor (Infektionen der oberen Atemwege (25% vs. 20%), Fatigue (21% vs. 17%), Arthralgie (17% vs. 9%), Husten (16% vs. 17%), Appetitlosigkeit (12% vs. 6%), Pruritus (12% vs. 7%), Dyspnoe (11% vs. 5%) und Kopfschmerzen (10% vs. 8%); Pyrexie trat in beiden Behandlungsarmen gleich häufig auf (jeweils 18%).

Inzidenz von Neuropathien und Zeit bis zum Eintreten von Neuropathien

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Inzidenz von Periphere Neuropathie (SMQ) für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (Safety-Population; dichotome Analyse)

AETHERA-Studie	BV+BSC (N = 146)		PCB+BSC (N = 132)		BV+BSC vs. PCB+BSC			
	n	%	n	%	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	p-Wert ^a
Jegliche periphere Neuropathie	140	96	26	20	4,87 [3,44; 6,88]	95,13 [37,80; 239,39]	0,76 [0,69; 0,84]	< 0,0001
Periphere sensorische Neuropathie	80	55	18	14	4,02 [2,55; 6,33]	7,68 [4,24; 13,91]	0,41 [0,31; 0,51]	< 0,0001
Periphere motorische Neuropathie	32	22	1	1	28,93 [4,01; 208,79]	36,77 [4,95; 273,38]	0,21 [0,14; 0,28]	< 0,0001
Parästhesie	13	9	2	2	5,88 [1,35; 25,56]	6,35 [1,41; 28,71]	0,07 [0,02; 0,12]	0,0069
Muskelschwäche	8	5	1	< 1	7,23 [0,92; 57,06]	7,59 [0,94; 61,56]	0,05 [0,01; 0,09]	0,0382
Hypästhesie	2	1	3	2	0,60 [0,10; 3,55]	0,60 [0,10; 3,63]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,6708
Neuralgie	1	< 1	1	< 1	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Amyotrophie	1	< 1	0	0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Verminderte Schwingungsfähigkeit	1	< 1	0	0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Hyporeflexie	1	< 1	0	0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Peroneuslähmung	1	< 1	0	0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.

a: p-Wert berechnet mit Fisher's Exakt-Test
ARR: Absolute Risikoreduktion; BSC: Bestmögliche unterstützende Begleittherapie; BV: Brentuximab Vedotin; n. a.: Nicht verfügbar (not available); OR: Odds Ratio; PCB: Placebo; RR: Relatives Risiko
Referenz: Nachberechnungen zur Sicherheit (44)

Die Auswertung aller unerwünschten Ereignisse mittels der übergeordneten SMQ-Suche für periphere Neuropathie (PN) (Version 17.1) ergab 140 Patienten (96%) im BV+BSC-Arm und 26 Patienten (20%) im PCB+BSC-Arm, bei denen mindestens eine unter der Behandlung aufgetretene periphere Neuropathie dokumentiert wurde (siehe Tabelle 4-48).

Von den während der Studie berichteten 10 PN Preferred Terms traten am häufigsten periphere sensorische Neuropathien bei 98 Patienten (35,3%) auf (BV+BSC 80 von 146 Patienten, 55% vs. PCB+BSC 18 von 132 Patienten, 14%). Eine Übersicht zu allen während der Studie aufgetretenen Neuropathien für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren der Safety-Population findet sich in Tabelle 4-48.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Zeit bis zum Abbruch der Behandlung aufgrund einer Neuropathie für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (Safety-Population)

Studie	Behandlungsarm	Anzahl Patienten je Arm N	Anzahl Patienten mit Ereignis (Rate) n (%)	HR [95%-KI] ^a ; p-Wert ^b
Zeit bis zum Abbruch der Behandlung aufgrund einer Neuropathie				
AETHERA-Studie	BV+BSC	146	32 (22)	21,67 [2,96, 158,75]; p < 0,0001
	PCB+BSC	132	1 (1)	
a: Hazard Ratio für den Behandlungseffekt basierend auf Log-Rank-Test und Cox-Regressions-Modell stratifiziert nach den zwei Faktoren „Bestes Ansprechen auf die Salvage-Therapie prä-ASCT“ und „HL-Status bei Randomisierung“. b: p-Wert für den Behandlungseffekt basierend auf Log-Rank-Statistik der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen stratifiziert nach den zwei Faktoren „Bestes Ansprechen auf die Salvage-Therapie vor ASCT“ und „HL-Status nach Erstlinientherapie“. BSC: Bestmögliche unterstützende Begleittherapie; BV: Brentuximab Vedotin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PCB: Placebo Referenzen: Nachberechnungen zur Sicherheit (44)				

32 Patienten (22%) im Brentuximab Vedotin-Arm und 1 Patient (1%) im Placebo-Arm brachen die Therapie aufgrund von Neuropathien ab (HR 21,67; 95%-KI [2,96, 158,75]; p < 0,0001; siehe Tabelle 4-49).

Tabelle 4-50: Ergebnisse für unter der Behandlung aufgetretene periphere Neuropathien Grad ≤ 3 gemäß PT für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (Safety-Population; dichotome Analyse)

AETHERA-Studie	BV+BSC (N = 146)		PCB+BSC (N = 132)		BV+BSC vs. PCB+BSC			
	n	%	n	%	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	p-Wert ^a
Periphere sensorische Neuropathie	16	11	1	< 1	14,47 [1,95; 107,59]	16,12 [2,11; 123,35]	0,10 [0,05; 0,15]	0,0002
Periphere motorische Neuropathie	10	7	0	0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Parästhesie	2	1	0	0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Verminderte Schwingungsfähigkeit	1	< 1	0	0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Hyporeflexie	1	< 1	0	0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
a: p-Wert berechnet mit Fisher's Exakt-Test BSC: Bestmögliche unterstützende Begleittherapie; BV: Brentuximab Vedotin; n. a.: Nicht verfügbar (not available); PCB: Placebo; RR: Relatives Risiko Referenz: Nachberechnungen zur Sicherheit (44)								

Unter der Behandlung aufgetretene periphere Neuropathien mit Schweregrad ≤ 3 gemäß Preferred Term traten mit insgesamt 30 Patienten (20,5%) häufiger im BV+BSC-Arm auf als im PCB+BSC-Arm (1 Patient [$< 1\%$]; siehe Tabelle 4-50). Dabei waren im Brentuximab Vedotin-Arm periphere sensorische Neuropathien am häufigsten (BV+BSC 16 Patienten [11%] vs. PCB+BSC 1 Patient [$< 1\%$]), gefolgt von peripheren motorischen Neuropathien (BV+BSC 10 Patienten [7%] vs. PCB+BSC kein Patient [0%]; siehe Tabelle 4-50).

Tabelle 4-51: Übersicht zu Rückbildung peripherer Neuropathien für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (Safety-Population; dichotome Analyse)

AETHERA-Studie	BV+BSC (N = 96)		PCB+BSC (N = 23)		BV+BSC versus PCB+BSC			
	N	%	n	%	RR [95%-KI]	OR [95%-KI]	ARR [95%-KI]	p-Wert ^a
Status zum Ende der Behandlung								
Patienten mit Rückbildung aller PN SMQ-Ereignisse	17	18	17	74	0,24 [0,15; 0,39]	0,08 [0,03; 0,22]	-0,56 [-0,76; -0,37]	< 0,0001
Patienten mit andauernden PN SMQ-Ereignissen	79	82	6	26	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Grad 1	41	43	5	22	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Grad 2	25	26	1	4	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Grad 3	13	14	0	0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Status zur letzten Nachbeobachtung								
Patienten mit Rückbildung aller PN SMQ-Ereignisse	63	66	20	87	0,76 [0,62; 0,94]	0,30 [0,08; 1,07]	-0,21 [-0,37; -0,04]	0,0736
Patienten mit andauernden PN SMQ-Ereignissen	32	33	3	13	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Grad 1	20	21	2	9	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Grad 2	9	9	1	4	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
Grad 3	3	3	0	0	n. a.	n. a.	n. a.	n. a.
a: p-Wert berechnet mit Fisher's Exakt-Test								
ARR: Absolute Risikoreduktion; BSC: Bestmögliche unterstützende Begleittherapie; BV: Brentuximab Vedotin; n. a.: Nicht verfügbar (not available); OR: Odds Ratio; PCB: Placebo; PN: Periphere Neuropathie; RR: Relatives Risiko; SMQ: Standardisiertes MedDRA-Query								
Referenz: Nachberechnungen zur Sicherheit (44)								

Die Analyse der unter der Behandlung aufgetretenen peripheren Neuropathien zwischen dem Ende der Behandlung und dem Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung ergab, dass sich die PN bei Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren fortwährend besserten. So war ein stetiger Rückgang der PN-Schweregrade im Verlauf der Behandlung festzustellen. Von den 96 Patienten mit einer unter der Behandlung aufgetretenen peripheren Neuropathie im Brentuximab Vedotin-Arm hatten sich diese zum Ende der Behandlung bei 17 Studienteilnehmern (18%)

zurückgebildet und bei 74% (17 von 23 Patienten) der Studienteilnehmer im Placebo-Arm (siehe Tabelle 4-51). Der große Anteil der Patienten mit PN im Placebo-Arm lässt vermuten, dass Patienten aufgrund von erhaltenen Vortherapien bereits PN aufwiesen und die Anzahl an PN in der AETHERA-Studie überschätzt wird. Bei 79 Patienten (82%) dauerte die unter der Behandlung aufgetretene PN im BV+BSC-Arm zum Behandlungsende noch an; im PCB+BSC-Arm traf dies auf 6 Patienten (26%) zu. Bei Patienten, bei denen die PN zum Zeitpunkt des Behandlungsendes noch andauerte, wiesen im Brentuximab Vedotin-Arm 41 Patienten (43%) Schweregrad 1 auf, 25 Patienten (26%) Grad 2 sowie 13 Patienten (14%) Grad 3; im Placebo-Arm wiesen 5 Patienten [22%] Schweregrad 1 auf, 1 Patient [4%] Grad 2 und kein Patient Grad 3.

Zum Zeitpunkt des letzten Follow-up hatten sich im Brentuximab Vedotin-Arm bereits bei 63 Studienteilnehmern (66%) und im Placebo-Arm bei 20 Patienten (87%) alle PN zurückgebildet (siehe Tabelle 4-51). Bei 32 Patienten (33%) dauerte die periphere Neuropathie im BV+BSC-Arm zu diesem Zeitpunkt noch an; im PCB+BSC-Arm traf dies auf 3 Patienten (13%) zu. Bei Patienten, bei denen die peripheren Neuropathien zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung noch andauerten, wiesen im Brentuximab Vedotin-Arm 20 Patienten (21%) Grad 1 auf, 9 Patienten (9%) Grad 2 sowie 3 Patienten (3%) Grad 3; im Placebo-Arm wiesen 2 Patienten [9%] Grad 1 auf, 1 Patient [4%] Grad 2 und kein Patient Grad 3.

Unerwünschte Ereignisse in der Gesamtpopulation

Die Safety-Gesamtpopulation (N = 327) umfasste 167 Patienten im BV+BSC-Arm und 160 Patienten im PCB+BSC-Arm. 163 (98%) aller Patienten des BV+BSC-Arms entwickelten im Verlauf der Studie mindestens ein AE. Im PCB+BSC-Arm traf dies auf 142 (89%) Patienten zu. Mindestens ein behandlungsbezogenes UE trat im BV+BSC-Arm bei 147 (88%) Patienten und im PCB+BSC-Arm bei 79 (49%) Patienten auf. Mindestens ein SAE trat im BV+BSC-Arm bei 41 (25%) Patienten und im PCB+BSC-Arm bei 20 (13%) Patienten auf. Mindestens ein behandlungsbezogenes SAE trat bei 19 (11%) Patienten im BV+BSC-Arm und bei 7 (4%) Patienten im PCB+BSC-Arm auf. Therapieabbrüche aufgrund von AE traten bei 54 (32%) Patienten im BV+BSC-Arm und bei 10 (6%) Patienten im PCB+BSC-Arm auf (45).

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie zugrunde. Aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Studie insgesamt die deutsche

Versorgungssituation widerspiegelt und gleichzeitig auf Ebene des Endpunkts keine Verzerrungspotenziale oder andere Gründe vorliegen, welche eine Übertragbarkeit einschränken.

4.3.1.3.1.4.2 Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (MRU) – RCT

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (MRU)

Studie	Operationalisierung
AETHERA-Studie	<p><u>Inanspruchnahme medizinischer Leistungen</u></p> <p>Der dichotome Endpunkt Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (medical resource utilization, MRU) umfasste Maßnahmen zur medizinischen Versorgung, wie Krankenhauseinweisungen oder größere diagnostische Prozeduren. Er wurde in der AETHERA-Studie als explorativer Endpunkt erhoben und vom Zeitpunkt der Gabe der ersten Studienmedikation bis Monat 24 erfasst, die Auswertungen erfolgten deskriptiv auf Basis der ITT-Population.</p> <p><u>Statistische Analysen</u></p> <p>Folgende Endpunkte wurden für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren sowie deskriptiv für die Gesamtpopulation analysiert und dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten von Hospitalisierungen, • Auftreten ambulanter Arztbesuche, • Auftreten Ausfalltage <p>Das Auftreten der Sicherheitsendpunkte Auftreten von Hospitalisierungen, Auftreten ambulanter Arztbesuche und Auftreten von Ausfalltagen wurde deskriptiv als absolute und relative Häufigkeit von Patienten mit mindestens einem Ereignis dargestellt. Ferner wurde das relative Risiko (RR) für das Auftreten mindestens eines Ereignisses und das dazugehörige 95%-KI mit p-Wert nach Chi²-Test berechnet und dargestellt. Zudem wurde für die ambulanten Arztbesuche und Ausfalltage zusätzlich der Median je Studienarm angegeben.</p> <p>Außerdem wurde die Inzidenzrate an Hospitalisierungen und ambulanten Arztbesuchen pro Patientenjahr mit zugehörigem 95%-KI berechnet.</p>
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; HL: Hodgkin-Lymphom; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MRU: Inanspruchnahme medizinischer Leistungen; RR: Relatives Risiko	

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

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit - Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (MRU)

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Sicherheitsendpunkt MRU der vorliegenden RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel findet sich in Tabelle 4-70 in Anhang 4-F. Das Verzerrungspotenzial der AETHERA-Studie auf Studienebene wurde insgesamt als niedrig eingeschätzt.

In der vorliegenden RCT waren die Studienteilnehmer, die Prüfarzte sowie das IRF verblindet. Die Randomisierung wurde adäquat umgesetzt und es erfolgten hinreichende Maßnahmen zur Sicherstellung einer verdeckten Gruppenzuteilung. Das ITT-Prinzip wurde für den vorliegenden Endpunkt adäquat umgesetzt. Der Endpunkt war a priori definiert, die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Daher kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktspezifische oder endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt MRU wird somit ebenfalls als niedrig eingestuft.

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

Die Ergebnisse des exploratorisch erhobenen Sicherheitsendpunkts MRU werden nachfolgend für das Auftreten von Krankenhausaufhalten (Hospitalisierungen), Auftreten ambulanter Arztbesuche und Auftreten von Ausfalltagen sowohl für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren, als auch für die Gesamtpopulation (hier nur deskriptiv) im BV+BSC-Arm vergleichend zum PCB+BSC-Arm dargestellt. Ferner wird die jeweilige Rate an Krankenhausaufhalten und ambulanten Arztbesuchen pro Patientenjahr mit zugehörigem 95%-KI berichtet.

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Auftreten von Krankenhausaufenthalten (Hospitalisierungen) für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren

Studie	Behandlungs-arm	Anzahl Patienten je Arm N	Anzahl Patienten mit Ereignis (Rate) n (%)	Hospitalisierungsrate pro Patientenjahr ^a [95%-KI]	RR [95%-KI]	OR ^b [95%-KI]	ARR [95%-KI]	p-Wert
AETHERA-Studie	BV+BSC	144	60 (42)	0,54 [0,45; 0,62]	1,03 [0,78; 1,37]	1,05 [0,65; 1,69]	1,23 [-11,02; 13,47]	0,9034
	PCB+BSC	136	55 (40)	0,74 [0,63; 0,85]				

a: Die Hospitalisierungsrate wurde berechnet aus der Gesamtzahl an Ereignissen dividiert durch die Gesamtzahl an Patientenjahren.
b: Das Odds Ratio wurde zur Berechnung der Statistik und des korrespondierenden Konfidenzintervalls verwendet.
ARR: Absolute Risikoreduktion; BSC: Bestmögliche unterstützende Begleittherapie; BV: Brentuximab Vedotin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PCB: Placebo; RR: Relatives Risiko
Referenz: Nachberechnungen zur Sicherheit (44)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Auftreten ambulanter Arztbesuche für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren

Studie	Behandlungs-arm	Anzahl Patienten je Arm N	Anzahl Patienten mit Ereignis (Rate) n (%)	Median Anzahl ambulanter Arztbesuche	Rate ambulanter Arztbesuche je Patientenjahr ^a [95%-KI]	RR [95%-KI]	OR ^b [95%-KI]	ARR [95%-KI]	p-Wert
AETHERA-Studie	BV+BSC	144	102 (71)	7,0	8,37 [8,02; 8,72]	0,88 [0,77; 1,00]	0,57 [0,33; 1,00]	-10,05 [-20,70; 0,61]	0,0525
	PCB+BSC	136	110 (81)	15,0	12,53 [12,09; 12,97]				

a: Die Rate ambulanter Arztbesuche wurde berechnet aus der Gesamtzahl an Ereignissen dividiert durch die Gesamtzahl an Patientenjahren.
b: Das Odds Ratio wurde zur Berechnung der Statistik und des korrespondierenden Konfidenzintervalls verwendet.
ARR: Absolute Risikoreduktion; BSC: Bestmögliche unterstützende Begleittherapie; BV: Brentuximab Vedotin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PCB: Placebo; RR: Relatives Risiko
Referenz: Nachberechnungen zur Sicherheit (44)

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Auftreten von Ausfalltagen für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren

Studie	Behandlungs-arm	Anzahl Patienten je Arm N	Anzahl Patienten mit Ereignis n (%)	Median Anzahl Ausfalltage	RR [95%-KI]	OR ^a [95%-KI]	ARR [95%-KI]	p-Wert
AETHERA-Studie	BV+BSC	144	74 (51)	15,0	0,89 [0,72; 1,10]	0,76 [0,48; 1,22]	-6,70 [-19,05; 5,65]	0,2811
	PCB+BSC	136	79 (58)	26,5				

a: Das Odds Ratio wurde zur Berechnung der Statistik und des korrespondierenden Konfidenzintervalls verwendet.
ARR: Absolute Risikoreduktion; BSC: Bestmögliche unterstützende Begleittherapie; BV: Brentuximab Vedotin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; PCB: Placebo; RR: Relatives Risiko
Referenz: Nachberechnungen zur Sicherheit (44)

Auftreten von Hospitalisierungen

Der Effekt von Brentuximab Vedotin+BSC auf das Auftreten von Krankenhausaufenthalten ist detailliert in Tabelle 4-54 dargestellt. Die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung war in beiden Therapiearmen vergleichbar (BV+BSC 42% [60/144 Patienten] vs. PCB+BSC 40% [55/136 Patienten]; $p = 0,9034$). Hingegen lag die Hospitalisierungsrate je Patientenjahr (Inzidenzrate der Hospitalisierungen) im BV+BSC-Arm mit 0,54 deutlich unterhalb der Rate von 0,74 im PCB+BSC-Arm ($p = 0,0037$).

Auftreten ambulante Arztbesuche

Der Effekt von BV+BSC auf die Anzahl an ambulanten Arztbesuchen ist im Detail in Tabelle 4-55 dargestellt. Im BV+BSC-Arm benötigten weniger Patienten mindestens einen ambulanten Arztbesuch als Patienten im PCB+BSC-Arm (BV+BSC 71% [102/144 Patienten] vs. PCB+BSC 81% [110/136 Patienten]; $p = 0,0525$). Die mediane Anzahl ambulanter Besuche betrug 7 im BV+BSC-Arm, wohingegen im PCB+BSC-Arm mehr als doppelt so viele Arztbesuche (Median 15,0) erfolgten. Die Rate ambulanter Arztbesuche je Patientenjahr (Inzidenzrate der Arztbesuche) war im BV+BSC-Arm deutlich, niedriger als im PCB+BSC-Arm (8,37 versus 12,53; $p < 0,0001$).

Auftreten von Ausfalltagen

Die mediane Anzahl an Ausfalltagen im Brentuximab+Vedotin-Arm lag mit 15,0 Tagen deutlich unterhalb des Medians im PCB+BSC-Arm (26,5 Tage; siehe Tabelle 4-56). Somit zeigt sich auch hier ein positiver Trend für die Behandlung mit Brentuximab Vedotin über Placebo.

In der Zusammenschau der Ergebnisse erlitten Patienten im Brentuximab Vedotin-Arm zwar mehr unerwünschte Ereignisse, dennoch benötigten sie verglichen mit dem Placebo-Arm zum einen weniger ambulante Arztbesuche und erlitten auch weniger Ausfalltage (siehe Tabelle 4-55 und Tabelle 4-56). Insgesamt zeigt sich für die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen somit ein positiver, jedoch nicht statistisch signifikanter Trend für die Behandlung mit Brentuximab Vedotin+BSC im Vergleich zur Behandlung mit PCB+BSC (Auftreten von Krankenhausaufenthalten: RR 1,03; 95%-KI [0,78; 1,37]; Auftreten ambulanter Arztbesuche: RR 0,88; 95%-KI [0,77; 1,00]; Auftreten Ausfalltage RR 0,89; 95%-KI [0,72; 1,10]).

Inanspruchnahme medizinischer Leistungen in der Gesamtpopulation

Für die Gesamtpopulation lagen vergleichbare Ergebnisse vor, wodurch auch hier von einem positiven Trend für die Behandlung mit Brentuximab Vedotin ausgegangen werden kann. Die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung betrug in der BV+BSC-Gruppe 68 (41%) und in der PCB+BSC-Gruppe 61 (37%); (RR 1,11; 95%-KI [0,85, 1,45], $p = 0,4986$) (45). 85 (52%) Patienten im BV+BSC-Arm verglichen mit 94 (57%) Patienten im

PCB-BSC-Arm hatten mindestens einen Ausfalltag (RR 0,90; 95%-KI [0,74, 1,10], $p = 0,3197$). Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem ambulanten Arztbesuch betrug in der BV+BSC-Gruppe 119 (72%) und in der PCB+BSC-Gruppe 133 (81%). Das entspricht einem Relativen Risiko von 0,89 (95%-KI [0,79, 1,00], $p = 0,0680$) (45).

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

Der Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie zugrunde. Aus diesem Grund ist eine Meta-Analyse nicht durchführbar. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Studie insgesamt die deutsche Versorgungssituation widerspiegelt und gleichzeitig auf Ebene des Endpunkts keine Verzerrungspotenziale oder andere Gründe vorliegen, welche eine Übertragbarkeit einschränken.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Aufgrund der Vorgaben des G-BA im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln für Orphan Drugs (9, 29) sowie aufgrund der geringen Patientenzahlen in der vorliegenden AETHERA-Studie wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin erfolgt anhand der Zulassungstudie AETHERA. In dieser Studie wurde Brentuximab Vedotin in Kombination mit der bestmöglichen unterstützenden Begleittherapie (BV+BSC) im Vergleich zu Placebo+BSC untersucht. Erwachsene Patienten mit CD30+ Hodgkin Lymphom mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer autologen Stammzelltransplantation wurden in die doppelblinde RCT eingeschlossen und stellen die Zielpopulation mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen dar.

Für Patienten mit Vorliegen von nur einem Risikofaktor ist aufgrund der geringen Fallzahl in der Studie und der daraus resultierenden geringen Anzahl an Ereignissen zurzeit keine valide Aussage hinsichtlich Nutzen oder Schaden möglich. Daher wurden im vorliegenden Nutzendossier für die Ergebnisdarstellung in Modul 4 und die Herleitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens die Ergebnisse für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren und anschließend die Ergebnisse für die Gesamtpopulation präsentiert.

Die Ergebnisse der nachfolgend dargestellten Endpunkte beziehen sich jeweils auf den Zeitpunkt des Datenschnitts vom 14.10.2015.

Tabelle 4-57: Zusammenfassung der Ergebnisse der AETHERA-Studie für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren und für die Gesamtpopulation

Endpunkte	Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (BV+BSC vs. PCB+BSC)	Gesamtpopulation (BV+BSC vs. PCB+BSC)
Mortalität	BV: 144 Patienten PCB: 136 Patienten	BV: 165 Patienten PCB: 164 Patienten
Gesamtüberleben (OS)	Median: n. e. HR [95%-KI]: 0,95 [0,56; 1,58] p = 0,8302	Median: n. e. HR [95%-KI]: 1,12 [0,69; 1,82] p = 0,6566

Endpunkte	Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (BV+BSC vs. PCB+BSC)	Gesamtpopulation (BV+BSC vs. PCB+BSC)
Morbidität	BV: 144 Patienten PCB: 136 Patienten	BV: 165 Patienten PCB: 164 Patienten
Progressionsfreies Überleben (PFS)	PFS durch IRF-Bewertung: Median: 42,9 vs. 12,3 Monate HR [95%-KI]: 0,49 [0,34; 0,71] p = 0,0001	PFS durch IRF-Bewertung: Median: 42,9 vs. 24,5 Monate HR [95%-KI]: 0,58 [0,41; 0,81] p = 0,0014
	PFS durch INV-Bewertung: Median: n. e. vs. 9,7 Monate HR [95%-KI]: 0,41 [0,29; 0,58] p < 0,0001	PFS durch INV-Bewertung: Median: n. e. vs. 15,8 Monate HR [95%-KI]: 0,52 [0,37; 0,72] p < 0,0001
Zeit bis zur Tumorprogression (TTP)	Median: 42,9 vs. 12,3 Monate HR [95%-KI]: 0,47 [0,32; 0,68] p < 0,0001	Median: 42,9. vs. 27,3 Monate HR [95%-KI]: 0,55 [0,38; 0,77] p = 0,0005
Zeit bis zum Therapieversagen (TTTF)	Median: 11,6 vs. 6,2 Monate HR [95%-KI]: 0,72 [0,53; 0,96] p = 0,0240	Median: 11,3. vs. 8,0 Monate HR [95%-KI]: 0,86 [0,65; 1,13] p = 0,2748
Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (TTNT)	Median: n. e. vs. 13,1 Monate HR [95%-KI]: 0,37 [0,25; 0,53] p < 0,0001	Median: n. e. vs. 20,9 Monate HR [95%-KI]: 0,44 [0,31; 0,62] p < 0,0001
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (TTBS)	Median: n. e. HR [95%-KI]: 0,79 [0,42; 1,47] p = 0,4545	Median: n. e. HR [95%-KI]: 0,89 [0,48; 1,65] p = 0,7165
Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (TAllo)	Median: n. e. HR [95%-KI]: 0,41 [0,20; 0,85] p = 0,0129	Median: n. e. HR [95%-KI]: 0,56 [0,29; 1,05] p = 0,0678
Lebensqualität	BV: 144 Patienten PCB: 136 Patienten	BV: 165 Patienten PCB: 164 Patienten
Lebensqualität (QoL) EQ-5D TTO-Index-Score	Ohne Imputation fehlender Werte: Größte Mittelwertdifferenz im Monat 18: MWD [95%-KI]: -0,06 [-0,10; -0,02] p [°] =0,0074	Ohne Imputation fehlender Werte: Größte Mittelwertdifferenz im Monat 18: MWD [95%-KI]: -0,05 [-0,09; -0,02] p [°] =0,0030
	Mit Imputation fehlender Werte: Größte Mittelwertdifferenz im Monat 15: MWD [95%-KI]: -0,05 [-0,12; 0,01] p = 0,0903	Mit Imputation fehlender Werte: Größte Mittelwertdifferenz im Monat 15: MWD [95%-KI]: -0,07 [-0,13; -0,02] p [°] =0,0135

Endpunkte	Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (BV+BSC vs. PCB+BSC)	Gesamtpopulation (BV+BSC vs. PCB+BSC)
Lebensqualität (QoL) EQ-5D VAS-Score	Ohne Imputation fehlender Werte: Größte Mittelwertdifferenz im Monat 3: MWD [95%-KI]: -2,27 [-7,22; 2,68] p = 0,3664	Ohne Imputation fehlender Werte: Größte Mittelwertdifferenz im Monat 9: MWD [95%-KI]: -2,59[-6,51; 1,34] p ^o = ^o 0,1953
	Mit Imputation fehlender Werte: Größte Mittelwertdifferenz im Monat 24: MWD [95%-KI]: 3,52 [-4,19; 11,23] p = 0,3697	Mit Imputation fehlender Werte: Größte Mittelwertdifferenz im Monat 18: MWD [95%-KI]: -3,79 [-9,71; 2,13] p ^o = ^o 0,2084
Sicherheit	BV: 146 Patienten PCB: 132 Patienten	BV: 167 Patienten PCB: 160 Patienten
Alle unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (AE) jeglichen Schweregrades	Ereignisrate: 98 vs. 87% RR [95%-KI]: 1,12 [1,05; 1,21] p = 0,0007	Ereignisrate: 98 vs. 89% RR [95%-KI]: 1,11 [1,04; 1,17] p = 0,0007
Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (MRU)	BV: 144 Patienten PCB: 136 Patienten	BV: 165 Patienten PCB: 164 Patienten
Auftreten von Krankenhausaufenthalten (Hospitalisierungen)	Ereignisrate: 42 vs. 40% Hospitalisierungsrate pro Patientenjahr: 0,54 vs. 0,74 RR [95%-KI]: 1,03 [0,78; 1,37] p = 0,9034	Ereignisrate: 41 vs. 37% Hospitalisierungsrate pro Patientenjahr: 0,58 vs. 0,64 RR [95%-KI]: 1,11 [0,85; 1,45] p = 0,4986
Auftreten ambulanter Arztbesuche	Ereignisrate: 71 vs. 81% Median 7,0 vs. 15,0 Rate ambulanter Arztbesuche pro Patientenjahr: 8,37 vs. 12,53 RR [95%-KI]: 0,88 [0,77; 1,00] p = 0,0525	Ereignisrate: 72 vs. 81% Median 7,0 vs. 15,0 Rate ambulanter Arztbesuche pro Patientenjahr: 8,80 vs. 12,35 RR [95%-KI]: 0,89 [0,79; 1,00] p = 0,0680
Auftreten Ausfalltage	Ereignisrate: 51 vs. 58% Median 15,0 vs. 26,5 Tage RR [95%-KI]: 0,89 [0,72; 1,10] p = 0,2811	Ereignisrate: 52 vs. 57% Median 15,0 vs. 26,0 Tage RR [95%-KI]: 0,90 [0,74; 1,10] p = 0,3197
<p>AE: Unter der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis; ARR: Absolute Risikoreduktion; BSC: Bestmögliche unterstützende Begleittherapie; BV: Brentuximab Vedotin; HR: Hazard Ratio; INV: Prüfarzt; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PCB: Placebo; RR: Relatives Risiko; SAE: Unter der Behandlung aufgetretenes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p> <p>Referenzen: (37), (38), (42), (43), (44), (45).</p>		

Mortalität

Gesamtüberleben (OS): Für das Gesamtüberleben lagen für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren Daten von 280 Patienten (144 Brentuximab Vedotin [BV]+BSC und 136 Placebo [PCB]+BSC) vor. Das mediane Gesamtüberleben für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren war zum Zeitpunkt des Datenschnitts in keinem der Behandlungsarme erreicht. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 29 (20%) Patienten im BV+BSC-Arm und 29 (21%) Patienten im PCB+BSC-Arm verstorben (HR 0,95; 95%-KI [0,56; 1,58]; $p = 0,8302$).

In der Gesamtpopulation der AETHERA-Studie war das mediane Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des Datenschnitts ebenfalls in keinem Behandlungsarm erreicht. Die verfügbaren Daten reichen derzeit nicht aus, um einen Unterschied zwischen der Therapie mit BV+BSC oder PCB+BSC hinsichtlich des Gesamtüberlebens zu zeigen (HR 1,12; 95%-KI [0,69; 1,82]; $p = 0,6566$) oder eine valide Aussage hinsichtlich dieses Endpunktes zu formulieren. Die Überschneidungen der Kaplan-Meier-Kurve weisen die mögliche Verzerrung durch die hohe Anzahl an Patienten aus dem Placebo-Arm, die nach Progress in einer weiterführenden Studie mit BV behandelt wurden, auf. Insgesamt waren zum Zeitpunkt der Analyse 34 (21%) Patienten im BV+BSC-Arm und 31 (19%) Patienten im PCB+BSC-Arm verstorben. Die finalen 10-Jahres Überlebensdaten für das Gesamtüberleben werden voraussichtlich 2020 vorliegen. Aufgrund der langen Nachbeobachtungsdauer der Studie, der Möglichkeit zur Therapie mit Brentuximab Vedotin nach einer Progression im Placebo-Arm sowie der Möglichkeit subsequeute weitere toxische Therapien zu erhalten, ist jedoch von keiner validen Aussage zum letzten Zeitpunkt der Nachbeobachtung auszugehen. Alle diese Faktoren nehmen Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS): Das PFS nach IRF-Bewertung zeigte eine deutliche Überlegenheit von BV+BSC gegenüber PCB+BSC und bestätigte die Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin: Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren zeigten einen bedeutsamen und anhaltenden PFS-Vorteil, das Risiko einer Krankheitsprogression oder des Versterbens unter BV+BSC war um 51% reduziert (HR 0,49; 95%-KI [0,34; 0,71], $p = 0,0001$). Im Verlauf der Studie kam es bei nur 52 Patienten (36%) im BV+BSC-Arm verglichen mit 68 Patienten (50%) im PCB+BSC-Arm zu einem Ereignis. Die Behandlung mit BV+BSC resultierte in einer 30,6-monatigen Verlängerung des PFS verglichen zur Therapie mit PCB+BSC (Median 42,9 Monate vs. 12,3 Monate).

Die PFS-Beurteilung durch den Prüfarzt für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren zeigte gegenüber der IRF-Bewertung einen noch größeren Vorteil der Behandlung mit BV+BSC im Vergleich zu PCB+BSC (HR 0,41; 95%-KI [0,29; 0,58]; $p < 0,0001$), wobei das mediane PFS im Interventionsarm noch nicht erreicht war. Diese post-hoc Analyse ist aus medizinischen Gesichtspunkten relevanter für Patienten, da sie die Therapie im klinischen Behandlungsalltag widerspiegelt. Durch den direkten Patientenkontakt und im Patientengespräch kann so durch den Arzt schneller einem Verdacht auf ein Rezidiv oder Progress nachgegangen werden. In der Beurteilung durch das IRF hingegen wurde das PFS zu festgelegten Zeitpunkten anhand CT-Scans ermittelt. Anhand der Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS lassen sich in

beiden Therapiearmen die Anteile der Patienten ableiten, die durch eine ASCT und nachfolgende Therapie geheilt wurden (Plateau-Phase beider Kurven). Demnach sind nach ungefähr 3 Jahren ca. 65% im Brentuximab Vedotin- und 35% im Placebo-Arm durch die Behandlung ereignisfrei. Es ergab sich somit für Patienten, die eine Konsolidierungstherapie nach ASCT mit Brentuximab Vedotin erhielten, eine um 85% höhere Wahrscheinlichkeit ohne einen Progress erlitten zu haben nach drei Jahren noch am Leben zu sein.

Auch in der IRF-Bewertung der Gesamtpopulation war die Therapie mit BV+BSC gegenüber PCB+BSC überlegen, sie reduzierte das Risiko einer Krankheitsprogression oder Tod für Patienten mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT um 42% (HR 0,58; 95%-KI [0,41; 0,81]; $p = 0,0014$) und bestätigte somit die Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin im Hinblick auf das PFS. Im Verlauf der Studie kam es in der Gesamtpopulation bei 37% (61/165) der Patienten im BV+BSC-Arm und bei 46% (76/164) der Patienten im PCB+BSC-Arm zu einer Krankheitsprogression oder Tod aufgrund jeglicher Ursache. Die Behandlung mit BV+BSC resultierte in einer 18,4-monatigen Verbesserung des medianen PFS verglichen zu PCB+BSC (medianes PFS nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 3 Jahren: BV+BSC 42,9 Monate vs. PCB+BSC 24,5 Monate).

Zeit bis zur Tumorprogression: Die mediane Zeit bis zur Tumorprogression war im BV+BSC-Therapiearm bei Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren um 30,6 Monate gegenüber dem PCB+BSC-Arm um mehr als das Dreifache verlängert (42,9 Monate unter Behandlung mit BV+BSC und 12,3 Monate unter PCB+BSC) und es zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Therapie mit Brentuximab Vedotin gegenüber Placebo (HR 0,47; 95%-KI [0,32; 0,68]; $p < 0,0001$). 49 der 144 Patienten (34%) im BV+BSC-Arm und 67 der 136 Patienten (49%) im PCB+BSC-Arm erlitten eine Progression.

In der Gesamtpopulation war die mediane Zeit bis zur Tumorprogression im BV+BSC-Arm um ca. 60% verlängert (42,9 Monate im BV+BSC-Arm versus 27,3 Monate im PCB+BSC-Arm) und resultierte in einem statistisch signifikanten Vorteil (HR 0,55, 95% KI [0,38; 0,77], $p = 0,0005$).

Zeit bis zum Therapieversagen: Bei Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren trat Therapieversagen bei 63% (91 von 144) im BV+BSC-Arm und bei 68% (93/136) der Patienten im PCB+BSC-Arm auf. Die mediane Zeit bis zum Therapieversagen war im BV+BSC-Arm fast doppelt so lang wie im PCB+BSC-Arm: 11,6 Monate im Vergleich zu 6,2 Monate. Das HR zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Therapie mit Brentuximab Vedotin gegenüber Placebo (HR 0,72; 95%-KI [0,53; 0,96]; $p = 0,0240$). Dieser Endpunkt ist von hoher Patientenrelevanz, da er neben den direkten Krankheitsfolgen wie Progression oder Tod auch die negativen Behandlungsfolgen (Abbruch wegen Nebenwirkungen) abbildet.

Auch in der Gesamtpopulation zeigte sich ein positiver Trend hinsichtlich der Zeit bis zum Therapieversagen für Patienten im BV+BSC-Arm (HR 0,86; 95%-KI [0,65; 1,13]; $p = 0,2748$)

Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung: Bei Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren war im BV+BSC-Arm der Median der Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung zum

Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht, Patienten im PCB+BSC-Arm hatten nach einer medianen Zeit von 13,1 Monaten eine Folgetherapie begonnen. Insgesamt benötigten 44 von 144 Patienten (31%) im BV+BSC- und 80 von 136 Patienten (59%) im PCB+BSC-Arm eine Folgetherapie, das resultierte in einer 63%-igen Reduktion des Risikos einer Folgetherapie im Brentuximab Vedotin-Arm (HR 0,37; 95%-KI [0,25; 0,53]; $p < 0,0001$).

Für die Gesamtpopulation wurde ebenfalls eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung im BV+BSC-Arm im Vergleich zum PCB+BSC-Arm gefunden (HR 0,44; 95%-KI [0,31; 0,64]; $p < 0,0001$).

Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen: Die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen war für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren zum Zeitpunkt des Datenschnitts in keinem der Behandlungsarme erreicht. Bezogen auf die Zeit bis zum Auftreten mindestens eines der drei B-Symptome war das Risiko in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (HR 0,79; 95%-KI [0,42; 1,47]; $p = 0,4545$). Die Zeit bis zum Auftreten von Fieber (HR 0,34; 95%-KI [0,12; 0,96]; $p = 0,0324$) sowie Nachtschweiß (HR 0,36; 95%-KI [0,15; 0,89]; $p = 0,0215$) war im BV-BSC-Arm signifikant gegenüber PCB+BSC verringert.

Für die Gesamtpopulation wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen gezeigt (HR 0,89; 95%-KI [0,48; 1,65]; $p = 0,7165$). In beiden Armen war zum Zeitpunkt der Datenanalyse die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines B-Symptoms nicht erreicht und es standen sich 21 Ereignisse im BV+BSC mit 20 Ereignissen im PCB+BSC-Arm gegenüber.

Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation: Bei Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren zeigte sich ein bedeutender Unterschied in der Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt erhielten 11 Patienten (8%) im BV+BSC-Arm und 23 Patienten (17%) im PCB+BSC-Arm eine nachfolgende allogene Stammzelltransplantation. Die mediane Zeit bis zum Beginn einer allogenen Stammzelltransplantation war in beiden Behandlungsarmen zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht erreicht, jedoch zeigte das HR einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Therapie mit Brentuximab Vedotin gegenüber Placebo (HR 0,41; 95%-KI [0,20; 0,85]; $p = 0,0129$). Das Risiko für die Notwendigkeit einer allogenen Stammzelltransplantation im Brentuximab Vedotin-Arm war um 59% reduziert.

Für die Gesamtpopulation lagen ähnliche Ergebnisse vor: die mediane Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation war in beiden Armen noch nicht erreicht, jedoch zeigte sich ein positiver Trend zugunsten der Therapie mit Brentuximab Vedotin (HR 0,56; 95%-KI [0,29; 1,05]; $p = 0,0678$).

Lebensqualität

EQ-5D TTO-Index-Score ohne Imputation von Werten: Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren zeigten in beiden Armen während der Studie eine moderate Verschlechterung der mittleren

TTO-Index-Scores. Insgesamt lagen die gemessenen Mittelwerte in beiden Gruppen auf einem vergleichbar hohen Niveau, wobei die größte Mittelwertdifferenz zwischen den beiden Behandlungsarmen nach 18 Monaten bei -0,06 (95%-KI [-0,10; -0,02]; $p = 0,0074$) zu verzeichnen war. Die Mittelwertdifferenzen lagen zu allen Zeitpunkten unterhalb des Schwellenwerts für minimale klinisch relevante Veränderungen.

EQ-5D TTO-Index-Score mit Imputation von Werten: Auch nach Imputation fehlender Daten lag für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren keine ausreichende Evidenz vor, um einen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf die Lebensqualität nach maximal 16 Zyklen Brentuximab Vedotin im Vergleich zu Placebo aufzuzeigen. Die maximale MW-Differenz zwischen beiden Therapiearmen lag im Monat 15 vor und betrug -0,05 (95%-KI [-0,12; 0,01]; $p = 0,0903$).

EQ-5D TTO-Index-Score der Gesamtpopulation: In der Gesamtpopulation der AETHERA-Studie lagen die gemessenen Mittelwerte in beiden Behandlungsgruppen auf einem vergleichbar hohen Niveau, sodass sich zu keinem Zeitpunkt ein klinisch relevanter Unterschied ergab. Die größte mittlere Differenz zwischen den Studienarmen trat im Monat 18 auf und zeigte mit -0,05 (95%-KI [-0,09; -0,02], $p = 0,0030$) keine klinische Relevanz. Gleiches gilt für die imputierten Daten. Hier trat die größte mittlere Differenz im Monat 15 auf und lag bei -0,07 (95%-KI [-0,13; -0,02], $p = 0,0135$), sodass hier ebenfalls keine klinische Relevanz vorliegt. Es liegt demnach keine Evidenz für einen klinisch relevanten Unterschied im zeitlichen Verlauf zwischen den Therapiearmen vor.

EQ-5D VAS-Score ohne Imputation von Werten: Für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren zeigten die EQ-5D VAS-Scores beider Behandlungsgruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied, sodass von einer vergleichbaren Lebensqualität zwischen den Behandlungsarmen zu allen Beobachtungszeitpunkten ausgegangen werden kann. Die größte Mittelwertdifferenz zwischen beiden Therapiearmen lag nach drei Monaten bei -2,27 (95%-KI [-7,22; 2,68]; $p = 0,3664$) und war somit zu allen Zeitpunkten deutlich kleiner als der für den EQ-5D VAS-Score vorgeschlagene MID-Wert für Tumorpatienten von 7 (27).

EQ-5D VAS-Score mit Imputation von Werten: Für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren lag auch nach Imputation fehlender Daten keine ausreichende Evidenz vor, um einen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf Veränderungen der Lebensqualität nach maximal 16 Zyklen Brentuximab Vedotin im Vergleich zu Placebo aufzuzeigen. Die maximale Mittelwertdifferenz zwischen den beiden Therapiearmen lag in Monat 24 vor und betrug 3,52 (95%-KI [-4,19; 11,23]; $p = 0,3697$).

EQ-5D VAS-Score der Gesamtpopulation: Die Daten der Lebensqualität gemessen anhand des VAS-Scores stellen sich auch in der Gesamtpopulation der AETHERA-Studie vergleichbar dar. Die größte mittlere Differenz zwischen den Studienarmen trat im Monat 9 auf und zeigte mit -2,59 (95%-KI [-6,51; 1,34], $p = 0,1953$) keine klinische Relevanz. Gleiches gilt für die imputierten Daten. Hier trat die größte mittlere Differenz im Monat 18 auf und lag bei -3,79 (95%-KI [-9,71; 2,13], $p = 0,2084$), sodass hier ebenfalls keine klinische Relevanz vorliegt.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse zur Erhebung der Lebensqualität sowohl für Patienten ≥ 2 Risikofaktoren, als auch für die Gesamtpopulation gemessen mit den mittleren TTO-Index-Scores sowie der VAS-Scores in der AETHERA-Studie keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen trotz Anwendung einer Chemotherapie und im Vergleich zu Placebo. Insgesamt lagen die Mittelwerte zu allen Zeitpunkten in beiden Behandlungsgruppen auf einem vergleichbar hohen Niveau, und die resultierenden Mittelwertdifferenzen unterhalb des Schwellenwerts für minimale klinisch relevante Veränderungen. Es kann demnach für alle Patienten kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen festgestellt werden und somit gezeigt werden, dass die Lebensqualität der Patienten erhalten bleibt.

Sicherheit

Insgesamt traten während der AETHERA-Studie keine unbekanntes oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse auf. Aufgetretene Ereignisse waren insgesamt gut kontrollierbar und bildeten sich schnell zurück. Insgesamt trat bei 98% (143/146) der Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren unter Therapie mit BV+BSC gegenüber 87% (115/132) der Patienten unter Behandlung mit PCB+BSC mindestens ein unerwünschtes Ereignis jeglichen Schweregrades auf (RR 1,12; 95%-KI [1,05; 1,21]; $p = 0,0007$). Auch in Zusammenhang mit der Behandlung stehende unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades (RR 1,91; 95%-KI [1,57; 2,33]; $p < 0,0001$), unerwünschte Ereignisse mit Grad ≥ 3 (RR 1,63; 95%-KI [1,24; 2,14]; $p = 0,0003$) sowie in Bezug auf alle unter der Behandlung aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (RR 1,76; 95%-KI [1,05; 2,95]; $p = 0,0325$) traten bei Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren im BV+BSC-Arm gegenüber dem PCB+BSC-Arm signifikant vermehrt auf. Trotz Verabreichung von Brentuximab Vedotin zeigte sich jedoch kein Unterschied im Auftreten von in Zusammenhang mit der Behandlung stehenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (treatment-emergent serious adverse events, SAE) bei Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren zwischen den Behandlungsarmen (11% BV+BSC versus 5% Placebo (RR 2,41; 95%-KI [0,97; 5,98]; $p = 0,0732$). Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, traten bei Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren erwartungsgemäß vermehrt unter BV+BSC auf (BV+BSC 30% [44/146 Patienten] vs. PCB+BSC 5% [7/132 Patienten]; $p < 0,0001$).

Periphere Neuropathien sind ein häufiges und bekanntes unerwünschtes Ereignis während der Therapie mit Brentuximab Vedotin. So zeigte sich auch in der AETHERA-Studie eine vermehrte Inzidenz von peripheren Neuropathien in Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren im BV+BSC-Arm verglichen mit dem PCB+BSC-Arm (jegliche PN: 96% vs. 20% [$p < 0,0001$] und jegliche sensorische Neuropathie: 55% vs. 14% [$p < 0,0001$]). Die PN wiesen größtenteils geringe Schweregrade auf und waren insgesamt gut kontrollierbar: Zum Behandlungsende wiesen im BV+BSC-Arm 52% (41/79) der Ereignisse Schweregrad 1 und 32% (25/79) Grad 2 auf, in der Zeit nach dem Ende der Behandlung bis zur letzten Nachbeobachtung verbesserte sich die Rate der PN fortwährend. Es war ein stetiger Rückgang der PN-Schweregrade im Verlauf der Behandlung festzustellen. Bei Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren hatte sich die PN bei 18% der Patienten im BV+BSC-Arm und bei 74% der Patienten im PCB+BSC-Arm zurückgebildet. Zum Zeitpunkt der letzten

Nachbeobachtung hatten sich im Brentuximab Vedotin-Arm bereits bei 66% (63/96) und im Placebo-Arm bei 87% (20/23) der Patienten alle peripheren Neuropathien zurückgebildet.

Insgesamt traten unter Behandlung mit Placebo erwartungsgemäß weniger unerwünschte Ereignisse auf. Dies resultiert aus der Tatsache, dass diese Therapie wirkstofffrei war und daher per se keine wirkstoffassoziierten unerwünschten Ereignisse auftreten können. Brentuximab Vedotin ist hingegen ein hochwirksames Chemotherapeutikum. Die hohe Rate an unerwünschten Ereignissen und aufgetretenen peripheren Neuropathien im Placebo-Arm lässt vermuten, dass manche Ereignisse im Brentuximab Vedotin-Arm auch der intensiven Vorbehandlung zuzuschreiben sind und sich nicht erst in dieser Therapiesituation neu entwickelten.

Inanspruchnahme medizinischer Leistungen: Die Anzahl der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung bei Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren war in beiden Therapiearmen vergleichbar (BV+BSC 42% [60/144 Patienten] vs. PCB+BSC 40% [55/136 Patienten]; RR 1,03; 95%-KI [0,78; 1,37], $p = 0,9034$). Hingegen lag die Hospitalisierungsrate pro Patientenjahr bei BV+BSC behandelten Patienten mit 54% deutlich unterhalb der Rate von 74% der mit PCB+BSC behandelten Patienten (95%-KI [0,45; 0,62] vs. [0,63; 0,85], $p = 0,0037$). Die Anzahl der Patienten im BV+BSC-Arm, die einen ambulanten Arztbesuch benötigten, war geringer als im PCB+BSC-Arm (BV+BSC 71% [102/144 Patienten] vs. PCB+BSC 81% [110/136 Patienten]; RR 0,88; 95%-KI [0,77; 1,00], $p = 0,0525$). Die mediane Anzahl ambulanter Besuche betrug 7 im BV+BSC-Arm, wohingegen im PCB+BSC-Arm im Median mehr als doppelt so viele Arztbesuche (Median 15,0) notwendig waren. Die Rate ambulanter Arztbesuche je Patientenjahr war im BV+BSC-Arm deutlich niedriger als im PCB+BSC-Arm (8,37 versus 12,53, 95%-KI [8,024; 8,72] vs. [12,09; 12,97], $p < 0,0001$). In der Population der Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren lag die mediane Anzahl an Ausfalltagen im Brentuximab Vedotin-Arm mit 15,0 Tagen deutlich unterhalb des Medians der Patienten, die mit PCB+BSC behandelt wurden (26,5 Tage). Somit zeigt sich auch hier ein positiver Trend für die Behandlung mit Brentuximab Vedotin im Vergleich zu Placebo; der Effektschätzer RR zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied (RR 0,89; 95%-KI [0,72; 1,10], $p = 0,2811$).

Für die AETHERA-Gesamtpopulation zeigten sich insgesamt ähnliche Effekte wie für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren. Die Rate der Patienten mit mindestens einer Hospitalisierung bei BV+BSC lag mit 41% geringfügig über der Rate von PCB+BSC mit 37% (RR 1,11; 95%-KI [0,85; 1,45], $p = 0,4986$). Die mediane Anzahl an Hospitalisierungen lag bei jeweils bei 2,0. Die Rate der Patienten mit mindestens einem ambulanten Arztbesuch betrug bei BV+BSC 72% bzw. 81% bei PCB+BSC (RR 0,89; 95%-KI [0,79; 1,00], $p = 0,0680$). Die mediane Anzahl der Arztbesuche lag mit 7,0 bei BV+BSC nur halb so hoch wie bei PCB+BSC mit 15,0. Bei 52% der BV+BSC-Patienten kam es zu mindestens einem Ausfalltag, während das im PCB+BSC-Arm bei 57% der Fall war (RR 0,90; 95%-KI [0,74; 1,10], $p = 0,3197$).

In der Zusammenschau der Ergebnisse zur Verträglichkeit ist festzustellen, dass trotz vermehrt auftretender AE im BV+BSC-Arm die Anzahl an Hospitalisierungen zwischen den Therapien vergleichbar war, sich jedoch die Patientenjahr-adjustierte Hospitalisierungsrate unter BV-Behandlung signifikant reduzierte. Es benötigten weiterhin weniger Patienten im BV+BSC-Arm mindestens einen ambulanten Arztbesuch und die Patienten mussten ihre behandelnden Ärzte im Median auch seltener aufsuchen. Die Patientenjahr-adjustierte Rate der Arztbesuche war unter BV-Therapie deutlich und signifikant verringert. Demzufolge erscheint es auch nachvollziehbar, dass sich die Anzahl der Patienten mit Ausfalltagen sowie die mediane Anzahl an Ausfalltagen unter der Therapie mit Brentuximab Vedotin verringerten. Abschließend lässt sich sagen, dass BV+BSC-Patienten im Vergleich zu PCB+BSC-Patienten deutlich weniger medizinische Leistungen in Anspruch nehmen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-59: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Nicht zutreffend.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-63: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Brentuximab Vedotin (ADCETRIS®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999, dessen Umsatz in zwölf Kalendermonaten den Betrag von 50 Millionen Euro (zum Apothekenverkaufspreis einschließlich Umsatzsteuer) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V nicht übersteigt (3). Der Orphan Drug-Status wurde am 15. Januar 2009 seitens der EU-Kommission der EMA anhand der Orphan Designation EU/3/08/596 erteilt (4). Der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt (5).

Für die vorliegende Indikationserweiterung wurde das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ Hodgkin Lymphom (HL) und erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) auf Grundlage der randomisierten, doppelblinden AETHERA-Studie bestimmt. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte placebokontrollierte und doppeltverblindete Phase-III-Studie mit Evidenzstufe Ib. Hinsichtlich der hohen Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität sowie unter Einhaltung der höchsten Gütekriterien der evidenz-basierten Medizin ist von einer **hohen Ergebnissicherheit** auszugehen. Die vorliegende Datenauswertung basiert auf dem Datenschnitt vom 14.10.2015.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Brentuximab Vedotin wurde am 15. Januar 2009 durch die EU-Kommission der EMA den Status des Orphan Drugs (EU/3/08/596) anerkannt (4). Der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V bereits durch die Zulassung als belegt (46).

Für die vorliegende Indikationserweiterung wurde das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Brentuximab Vedotin für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit CD30+ Hodgkin Lymphom (HL) und erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach autologer Stammzelltransplantation (ASCT) auf Grundlage der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Zulassungsstudie AETHERA (Evidenzstufe Ib) bestimmt. Aufgrund der großen Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität sowie wegen der Einhaltung höchster Gütekriterien der evidenzbasierten Medizin ist von einer **hohen Ergebnissicherheit** auszugehen.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da die Studie insgesamt die deutsche Versorgungssituation widerspiegelt und gleichzeitig auf Ebene der Endpunkte keine Verzerrungspotenziale oder andere Gründe vorliegen, welche eine Übertragbarkeit einschränken.

Tabelle 4-67: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für Patienten ≥ 2 Risikofaktoren: Brentuximab Vedotin+BSC vs. Placebo+BSC

Endpunkte	Ergebnisse (BV+BSC vs. PCB+BSC)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	Median: n. e. Ereignisse: 20% vs. 21% HR [95%-KI]: 0,95 [0,56; 1,58]; p = 0,8302	Nicht quantifizierbar

Endpunkte	Ergebnisse (BV+BSC vs. PCB+BSC)	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Median: 42,9 vs. 12,3 Monate HR [95%-KI]: 0,49 [0,34; 0,71] p = 0,0001	Erheblich
Zeit bis zur Tumorprogression	Median: 42,9 vs. 12,3 Monate HR [95%-KI]: 0,47 [0,32; 0,68] p < 0,0001	
Zeit bis zur Tumorprogression (TTP)	Median: 11,6 vs. 6,2 Monate HR [95%-KI]: 0,72 [0,53; 0,96] p = 0,0240	
Zeit bis zum Therapieversagen (TTTF)	Median: n. e. vs. 13,1 Monate HR [95%-KI]: 0,37 [0,25; 0,53] p < 0,0001	
Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (TTNT)	Median: n. e. HR [95%-KI]: 0,79 [0,42; 1,47] p = 0,4545	
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (TTBS)	Median: n. e. HR [95%-KI]: 0,41 [0,20; 0,85] p = 0,0129	
Lebensqualität		
gemessen anhand EQ-5D TTO-Index-Score	<u>Ohne Imputation fehlender Werte:</u> Größte Mittelwertdifferenz im Monat 18: MWD [95%-KI]: -0,06 [-0,10; -0,02] p = 0,0074	Nicht quantifizierbar
	<u>Mit Imputation fehlender Werte:</u> Größte Mittelwertdifferenz im Monat 15: MWD [95%-KI]: -0,05 [-0,12; 0,01] p = 0,0903	
gemessen anhand EQ-5D VAS-Score	<u>Ohne Imputation fehlender Werte:</u> Größte Mittelwertdifferenz im Monat 3: MWD [95%-KI]: -2,27 [-7,22; 2,68] p = 0,3664	Nicht quantifizierbar
	<u>Mit Imputation fehlender Werte:</u> Größte Mittelwertdifferenz im Monat 24: MWD [95%-KI]: 3,52 [-4,19; 11,23] p = 0,3697	

Endpunkte	Ergebnisse (BV+BSC vs. PCB+BSC)	Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse		
Alle unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (AE) jeglichen Schweregrades	Ereignisrate: 98 vs. 87% RR [95%-KI]: 1,12 [1,05; 1,21] p = 0,0007	Kein zusätzlicher Schaden
In Zusammenhang mit der Behandlung stehende unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades (treatment-related adverse events)	Ereignisrate: 87 vs. 45% RR [95%-KI]: 1,91 [1,57; 2,33] p < 0,0001	
Alle unter der Behandlung aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAE)	Ereignisrate: 24 vs. 14% RR [95%-KI]: 1,76 [1,05; 2,95] p = 0,0325	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	Ereignisrate: 30 vs. 5% RR [95%-KI]: 5,68 [2,65; 12,18] p < 0,0001	
Inzidenz von Neuropathien	Jegliche periphere Neuropathie: Ereignisrate: 96 vs. 20% RR [95%-KI]: 4,87 [3,44; 6,88] p < 0,0001	
Rückbildung AE periphere Neuropathien nach SMQ	Patienten mit Rückbildung aller PN SMQ-Ereignisse: Ereignisrate: 18 vs. 74% RR [95%-KI]: 0,24 [0,15; 0,39] p < 0,0001	
Status zum Ende der Behandlung	Patienten mit andauernden PN SMQ-Ereignissen: Ereignisrate: 82 vs. 26% RR, OR, ARR [95%-KI]: jeweils n. a. p = n. a.	

Endpunkte	Ergebnisse (BV+BSC vs. PCB+BSC)	Ausmaß des Zusatznutzens
Rückbildung AE periphere Neuropathien nach SMQ	Patienten mit Rückbildung aller PN SMQ-Ereignisse: Ereignisrate: 66 vs. 87% RR [95%-KI]: 0,76 [0,62; 0,94] p = 0,045	
Status zur letzten Nachbeobachtung	Patienten mit andauernden PN SMQ-Ereignissen: Ereignisrate: 33 vs. 13% RR, OR, ARR [95%-KI]: jeweils n. a. p = n. a.	
Inanspruchnahme medizinischer Leistungen		
Auftreten von Krankenhausaufenthalten (Hospitalisierungen)	Ereignisrate: 42 vs. 40% Hospitalisierungsrate pro Patientenjahr: 0,54 vs. 0,74 RR [95%-KI]: 1,03 [0,78; 1,37] p = 0,9034	Nicht quantifizierbar
Auftreten ambulanter Arztbesuche	Ereignisrate: 71 vs. 81% Median 7,0 vs. 15,0 Rate ambulanter Arztbesuche pro Patientenjahr: 8,37 vs. 12,53 RR [95%-KI]: 0,88 [0,77; 1,00] p = 0,0525	
Auftreten Ausfalltage	Ereignisrate: 51 vs. 58% Median 15,0 vs. 26,5 Tage RR [95%-KI]: 0,89 [0,72; 1,10] p = 0,2811	
<p>AE: Unter der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis; ARR: Absolute Risikoreduktion; BSC: Bestmögliche unterstützende Begleittherapie; BV: Brentuximab Vedotin; HR: Hazard Ratio; INV: Prüfarzt; IRF: Unabhängiges Prüfungsausschuss; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; OR: Odds Ratio; PCB: Placebo; PN: Pheriphere Neuropathie; RR: Relatives Risiko; SAE: Unter der Behandlung aufgetretenes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SMQ: Standardised MedDRA Query; VAS: Visuelle Analogskala</p>		

Mortalität

Gesamtüberleben

Ergebnisse für den sekundären Endpunkt OS lagen zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts nur als Interimsergebnisse vor. Die Fallzahlplanung war nicht darauf ausgelegt, einen Unterschied im Gesamtüberleben zwischen BV und PCB aufzuzeigen. Vielmehr lag das in der AETHERA-Studie untersuchte Therapieziel darin, das Ansprechen auf die ASCT zu verbessern, indem das progressionsfreie Überleben der Patienten verlängert wird. Eine zusätzlich mögliche Verzerrung der Ergebnisse für OS ist der große Anteil des roll-over-Effektes im PCB+BSC-Arm. Patienten im PCB+BSC-Arm sollten nach dem Auftreten eines Rezidivs oder Progresses (52%) auch von Brentuximab Vedotin profitieren und gemäß

Zulassung und Therapieempfehlungen auf Wunsch Brentuximab Vedotin erhalten. Daher wurden sie nach Rezidiv oder Progress in die SGN35-010-Studie eingeschlossen. Insgesamt erhielten somit 74% der Patienten mit Progress im Placebo-Arm Brentuximab Vedotin. Für die Nutzendimension Mortalität ist gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 der Zusatznutzen daher **nicht quantifizierbar**.

Morbidität

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde eine deutliche Überlegenheit von Brentuximab Vedotin gegenüber Placebo erzielt. Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren erzielten im BV-Arm eine 30,6-monatige Verlängerung des medianen PFS, das Risiko einer Krankheitsprogression oder des Versterbens war im BV-Arm im Vergleich zum PCB-Arm um 51% geringer. Dieser erhebliche positive Effekt ist auch in den anderen post-hoc berechneten Morbiditätsendpunkten (Zeit bis zur Tumorprogression, Zeit bis zum Therapieversagen, Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung, Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen und Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation) sowie in der Gesamtpopulation belegt. Die hier gezeigte Verbesserung des progressionsfreien Überlebens im Hinblick auf die erstmalige Verfügbarkeit einer Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet ist von beachtlichem Wert für die Patienten, für die bislang nach einer ASCT lediglich palliative Therapieoptionen zur Verfügung standen. Auch für die Patienten der Gesamtpopulation lagen ähnliche Ergebnisse vor. Zusammengefasst resultiert die hohe Ergebnissicherheit der Nutzendimension Morbidität in Verbindung mit den robusten Studienergebnissen gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 in einem **erheblichen Zusatznutzen**.

Lebensqualität

Für den Endpunkt Lebensqualität gemessen mit dem EQ-5D TTO-Index-Score und dem VAS-Score zeigte sich in der Hauptanalyse, sowohl mit als auch ohne Imputation fehlender Werte, weder ein klinisch relevanter, noch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Lebensqualität zeigte keine Anhaltspunkte für einen Unterschied von BV+BSC gegenüber PCB+BSC, trotz des Vergleiches einer aktiven Substanz mit einem inaktiven Komparator. Somit kann von einer vergleichbaren Lebensqualität in beiden Studienarmen ausgegangen werden. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 für die Lebensqualität kann daher auf Grundlage der vorliegenden Daten **nicht quantifiziert** werden.

Sicherheit

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und der bestehenden Vorbelastung aller Patienten durch Chemotherapie in der ersten Linie, anschließender Konditionierung mit Chemotherapie gefolgt von Hochdosis-Chemotherapie und autologer Stammzelltransplantation zeigt sich eine gute Verträglichkeit mit akzeptablem Sicherheitsprofil von Brentuximab Vedotin. Die unter der Therapie mit BV+BSC beobachteten unerwünschten Ereignisse waren bekannt, traten überwiegend nur vorübergehend auf und waren gut kontrollier- und behandelbar. In der AETHERA-Studie wurden keine bisher unbekannt AE berichtet. Aufgrund des Vergleiches mit PCB+BSC

wurde die höhere Anzahl von AE, SAE und AE-bedingter Therapieabbrüche im BV+BSC-Arm erwartet.

Die aufgetretenen unerwünschten Ereignisse waren insgesamt überschaubar und konsistent mit dem bekannten Sicherheitsprofil aus anderen Studien mit Brentuximab Vedotin. Es traten zwar vermehrt unerwünschte Ereignisse nach Brentuximab Vedotin auf, jedoch entsprachen diese den Erwartungen und konnten gut kontrolliert werden. Weiterhin ist durch die relativ große Anzahl an peripheren Neuropathien im Placebo-Arm davon auszugehen, dass Patienten bereits durch vorherige Therapien periphere Neuropathien erlitten und diese erneut auftraten. Trotz vermehrter Häufigkeiten und höherer Schweregrade der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse, wurden Patienten aus dem Brentuximab Vedotin Arm der Studie nicht häufiger hospitalisiert. Es liegt sogar ein positiver Trend zugunsten von Brentuximab Vedotin im Hinblick auf eine geringere Anzahl ambulanter Arztbesuche und geringeres Auftreten von Ausfalltagen vor. In der Gesamtschau der Ergebnisse besteht gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 für die Nutzendimension Sicherheit **kein zusätzlicher Schaden** von Brentuximab Vedotin im Vergleich zu Placebo.

Zusammenfassende Bewertung des Zusatznutzens

Zusammenfassend ist das **Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens** von Brentuximab Vedotin auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Anwendungsgebietes und unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der Alternativlosigkeit in dem vorliegenden Anwendungsgebietes und des therapeutischen Ziels der Behandlung als **beträchtlich** einzustufen. Brentuximab Vedotin eröffnet erwachsenen Patienten mit CD30+ HL und erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach ASCT eine neue Chance auf Verlängerung des Überlebens durch lang anhaltende Krankheitsfreiheit, bedeutende Verzögerung der nächsten Therapie, bei guter Verträglichkeit, akzeptablem Sicherheitsprofil sowie gleichbleibender Lebensqualität.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit einem CD30+ Hodgkin Lymphom mit erhöhtem Rezidiv- oder Progressionsrisiko nach einer autologen Stammzelltransplantation.	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den

interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studienbezeichnung	Quelle
--------------------	--------

AETHERA-Studie	<p>A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT)</p> <p>Publikation zur Studie</p> <p>Moskowitz et al. 2015</p> <p>Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (1)</p> <p>Department of Error. Erratum for: Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial; Lancet 2015 (2)</p> <p>Bonthapally et al. 2015. Brentuximab vedotin in patients at increased risk of Hodgkin lymphoma progression post autologous stem cell transplant: evaluation of healthcare resource utilization in the AETHERA trial. Poster; 20th Congress of the European Hematology Association (EHA), Vienna, Austria, June 11–14, 2015 (47)</p> <p>Klinischer Studienbericht (CSR)</p> <p>Seattle Genetics Inc. 2014</p> <p>Clinical Study Report SGN35-005</p> <p>A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT) (34)</p>
-----------------------	--

Studienbezeichnung **Quelle**

CSR Addendum 1 zum EQ-5D (05-Feb-2015): 8. Tables, Figures, and Listings referred to but not included in the text (48)

Dokumentation der statistischen Methoden

Seattle Genetics Inc. 2014

Statistical Analysis Plan Version 3 (05-Sep-2014)

A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT) (49)

Protokolle der Studie

Seattle Genetics Inc. 2009-2013

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

Clinical Study Protocol, Original vom 21 April 2009 (50)

Protocol Amendment 1 vom 21. Oktober 2009 (51)

Protocol Amendment 2 vom 16. August 2010 (52)

Protocol Amendment 3 vom 03. Oktober 2011 (53)

Protocol Amendment 4 vom 29. November 2011 (54)

Protocol Amendment 5 vom 07. Juni 2012 (55)

Protocol Amendment 6 vom 13. Dezember 2013 (56)

Protocol Amendment 7 vom 30. September 2015 (57)

Studienregistereinträge

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

ClinicalTrials.gov (30)

EU Clinical Trials Register (EU-CTR) (31)

PharmNet.Bund (32)

International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) WHO Search Portal (33)

Studienbezeichnung **Quelle****Post-hoc-Analysen**

Takeda GmbH 2016

Nachberechnungen zu Wirksamkeitsendpunkten für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (37)

Nachberechnungen zu Wirksamkeitsendpunkten für die Gesamtpopulation (38)

Nachberechnungen zu Lebensqualitätsendpunkten für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (42)

Nachberechnungen zu Lebensqualitätsendpunkten für die Gesamtpopulation (43)

Nachberechnungen zu Sicherheitsendpunkten für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (44)

Nachberechnungen zu Sicherheitsendpunkten für die Gesamtpopulation (45)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385(9980):1853-62.
2. No authors listed. Department of Error. Erratum for: Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. [*Lancet*. 2015]. *Lancet*. 2015;386(9993):532.
3. Europäisches Parlament und Rat. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (ABl. L 18 vom 22.1.2000, S. 1). Geändert durch Verordnung (EG) Nr. 596/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Juni 2009. Amtsblatt der Europäischen Union. 2009:1-10.
4. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation; Monoclonal antibody against human CD30 covalently linked to the cytotoxin monomethylauristatin E for the for the treatment of anaplastic large cell lymphoma (Committee for Orphan Medicinal Products; EMA/COMP/547302/2008 Rev.3; updated 24 April 2015):[1-5 pp.]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006354.pdf (Zugriff am 12.07.2016).
5. juris GmbH, Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477), § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen 2016. 1-2]. Available from: https://www.gesetze-im-internet.de/sgeb_5/_35a.html (Zugriff am 06.07.2016).
6. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;340:c332.
7. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*. 2006;94(4):451-5.
8. Higgins JTP, Deeks JJ. Selecting studies and collecting data. In: Higgins JTP, Deeks JJ, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.10 [update März 2011]; 2011.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im

Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert am 18. Dezember 2014, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 15.04.2015 B2, in Kraft getreten am 16. April 2015. 2015. p. 1-155.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden, Version 4.2.; Stand: 22.04.2015. Köln; 2015.

11. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The oncologist*. 2008;13 Suppl 2:19-21.

12. Aidelsburger P, Wasem J. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien, Gutachten für die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. – Juli 2008. 2008.

13. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints the Approval of Cancer Drugs and Biologics (May 2007). In: U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration CfDEaRC, Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), editor. 2007. p. 1-22.

14. Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(23):1642-9.

15. Hollaender N. Methods to estimate survival time after treatment switching in oncology – overview and practical considerations. IQWiG in dialogue, Köln, 27-Jun-2014; , 2014.

16. Joensuu L, Sandin R, Ekman M, Ramsberg J, Charbonneau C, Huang X, et al. Analyzing overall survival in randomized controlled trials with crossover and implications for economic evaluation. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2014;17(6):707-13.

17. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO). Nutzenbewertung von Medikamenten in der Onkologie - Diskussionspapier AWMF und DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses (17.11.2010). 2010:1-14.

18. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (Oncology Working Party; EMA/CHMP/205/95/Rev.4; 13 December 2012; published 11/01/2013; effective from 01/07/2013). 2012. p. 1-33.

19. European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline (EMA/768937/2012, 27 November 2012. 2012. p. 1-4.

20. Wörmann B. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung - Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO (Band 2; Stand: August 2013): Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO); 2013.

21. Wörmann B. Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland, 2011 – 2014 - Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO (Band 6; Stand: April 2015): Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO); 2015.

22. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):579-86.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie, Rapid Report; IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80 (Auftrag: A10-05 Version: 1.0 Stand: 31.01.2011). 2011. p. 1-185.
24. Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa). vfa-Position zu Endpunkten bei onkologischen Therapien (September 2012). 2012. p. 1-12.
25. Van Reenen M, Oppe M. EQ-5D-3L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. Version 5.1. April 2015 2015. Available from: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf (aufgerufen am 26.02.2016).
26. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care.* 2005;6(2):124-30.
27. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:70.
28. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *PharmacoEconomics.* 2007;25(5):365-84.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung; Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards; Stand 18.04.2013. 2013:1-22.
30. ClinicalTrials.gov, Seattle Genetics Inc. NCT01100502. A Phase 3 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients at High Risk of Residual Hodgkin Lymphoma Following Stem Cell Transplant (The AETHERA Trial). 2016 [updated April 12, 2016]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01100502> (aufgerufen am 13.07.2016).
31. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). EUCTR2009-016947-20. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT) 2016. Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016947-20 (aufgerufen am 13.07.2016).
32. PharmNet.Bund, Seattle Genetics Inc. EUCTR2009-016947-20. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT) 2016. Available from: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHO R (aufgerufen am 12.07.2016).

33. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) WHO Search Portal, Seattle Genetics Inc. EUCTR2009-016947-20. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT) 2016. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016947-20-FR> (aufgerufen am 13.07.2016).
34. Seattle Genetics Inc. Clinical Study Report SGN35-005 (AETHERA). A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT); Study Report Date: 08-Dec-2014. 2014 SGN35-005.
35. Statistisches Bundesamt Deutschland (DESTATIS). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit, Körpermaße der Bevölkerung - 2013 (Erschienen am 5. November 2014)2014:[1-14 pp.]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse.html> (Zugriff am 12.07.2016).
36. Takeda GmbH. Fachinformation ADCETRIS 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand 24. Juni 2016. 2016:1-28.
37. Takeda GmbH. Nachberechnungen zu Wirksamkeitsendpunkten für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren. 2016:1-19.
38. Takeda GmbH. Nachberechnungen zu Wirksamkeitsendpunkten für die Gesamtpopulation. 2016:1-9.
39. ClinicalTrials.gov, Seattle Genetics Inc. NCT01196208. A Treatment-Option Protocol to Provide Brentuximab Vedotin to Eligible Patients Completing Studies SGN35-005 or C25001 2016 [updated April 12, 2016]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01196208?term=SGN35-010&rank=1> (aufgerufen am 13.07.2016).
40. Takeda Pharma A/S. ADCETRIS[®] (brentuximab vedotin) Responses to Second Request for Supplementary Information (RE: Procedure No. EMEA/H/C/002455/II/0025; 25 January 2016). 2016. p. 1-102.
41. Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG. Modul 3 A: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu Brentuximabvedotin (ADCETRIS[®]), Rezidiviertes oder refraktäres CD30+ Hodgkin-Lymphom; Stand: 31.10.2012. 2012:1-106.
42. Takeda GmbH. Nachberechnungen zu Lebensqualitätsendpunkten für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren. 2016:1-8.
43. Takeda GmbH. Nachberechnungen zu Lebensqualitätsendpunkten für die Gesamtpopulation. 2016:1-4.

44. Takeda GmbH. Nachberechnungen zu Sicherheitsendpunkten für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren. 2016:1-9.
45. Takeda GmbH. Nachberechnungen zu Sicherheitsendpunkten für die Gesamtpopulation. 2016:1-4.
46. juris GmbH, Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenv) [online] 2010. 2324-8]. Available from: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf> (Zugriff am 12.07.2016).
47. Bonthapally V, Ma E, Viviani S, Radford J, et al. Brentuximab vedotin in patients at increased risk of Hodgkin lymphoma progression post autologous stem cell transplant: evaluation of healthcare resource utilization in the AETHERA trial. 20th Congress of the European Hematology Association (EHA), Vienna, Austria, June 11–14, 2015; 2015. p. 1.
48. Seattle Genetics Inc. CSR Addendum 1 EQ-5D, SGN35-005 AETHERA (05-Feb-2015): 8. TABLES, FIGURES, AND LISTINGS REFERRED TO BUT NOT INCLUDED IN THE TEXT. 2015.
49. Seattle Genetics Inc. Statistical Analysis Plan (SAP) SGN35-005. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT); (SAP Version 3 v. 05-Sep-2014). 2014 05-Sep-2014. Report No.
50. Seattle Genetics Inc. Clinical Study Protocol SGN35-005 (Original). A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT); Original vom 21 April 2009. 2009.
51. Seattle Genetics Inc. Clinical Study Protocol SGN35-005 Amendment 1 (21 October 2009). A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT). 2009.
52. Seattle Genetics Inc. Clinical Study Protocol SGN35-005 Amendment 2 (16-Aug-2010). A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT). 2010.
53. Seattle Genetics Inc. Clinical Study Protocol SGN35-005 Amendment 3 (03-Oct-2011). A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the

treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT). 2011.

54. Seattle Genetics Inc. Clinical Study Protocol SGN35-005 Amendment 4 (29-Nov-2011). A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT). 2011.

55. Seattle Genetics Inc. Clinical Study Protocol SGN35-005 Amendment 5 (07-Jun-2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT). 2012.

56. Seattle Genetics Inc. Clinical Study Protocol SGN35-005 Amendment 6 (13-Dec-2013). A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT). 2013.

57. Seattle Genetics Inc. Clinical Study Protocol SGN35-005 Amendment 7 (30-Sep-2015). A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT). 2015.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE (Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.06.2016	
Zeitsegment	Keine Einschränkung (1946 bis Datum der Suche)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (7) – Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	brentuximab*.mp.	373
2	exp brentuximab/	0
3	vedotin*.mp.	375
4	exp vedotin/	0
5	exp brentuximab vedotin/	0
6	exp brentuximabvedotin/	0
7	exp brentuximab-vedotin/	0
8	adcetris*.mp.	35
9	exp adcetris/	0
10	sgn 35*.mp.	35
11	sgn?35*.mp.	0
12	exp sgn 35/	0
13	exp sgn-35/	0
14	exp sgn35/	0
15	CAS?914088-09-8*.mp.	0
16	exp CAS914088-09-8/	0
17	exp CAS-914088-09-8/	0
18	CAS 914088-09-8*.mp.	0
19	exp CAS 914088-09-8/	0
20	914088-09-8*.af.	0
21	exp 914088-09-8/	0
22	cAC10-vcMMAE*.mp.	239
23	exp cAC10-vcMMAE/	0
24	L01XC12*.mp.	0
25	exp L01XC12/	0
26	7XL5ISS668*.mp.	0
27	exp 7XL5ISS668/	0
28	or/1-27	451

29	randomized controlled trial.pt.	420793
30	randomized.mp.	652366
31	placebo.mp.	176992
32	29 or 30 or 31	705860
33	28 and 32	30

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.06.2016	
Zeitsegment	Keine Einschränkung (1974 bis 07.06.2016)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (7) – Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	brentuximab*.mp.	1640
2	exp brentuximab/	1499
3	vedotin*.mp.	1792
4	exp vedotin/	288
5	exp brentuximab vedotin/	1499
6	exp brentuximabvedotin/	0
7	exp brentuximab-vedotin/	1499
8	adcetris*.mp.	338
9	exp adcetris/	1499
10	sgn 35*.mp.	293
11	sgn?35*.mp.	14
12	exp sgn 35/	1499
13	exp sgn-35/	1499
14	exp sgn35/	1499
15	CAS?914088-09-8*.mp.	0
16	exp CAS914088-09-8/	0
17	exp CAS-914088-09-8/	0
18	CAS 914088-09-8*.mp.	0
19	exp CAS 914088-09-8/	0
20	914088-09-8*.af.	1071
21	exp 914088-09-8/	0
22	cAC10-vcMMAE*.mp.	63
23	exp cAC10-vcMMAE/	0
24	L01XC12*.mp.	0
25	exp L01XC12/	0
26	7XL5ISS668*.mp.	0
27	exp 7XL5ISS668/	0
28	or/1-27	1932
29	random*.tw.	1088451
30	placebo*.mp.	375673

31	double-blind*.tw.	168655
32	29 or 30 or 31	1319350
33	28 and 32	176

Datenbankname	CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	08.06.2016	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Es wurden keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	"brentuximab*" or "vedotin*" or "brentuximab* vedotin*" or "adcetris*" or "sgn 35" or "sgn-35" or "sgn35" or "CAS 914088-09-8" or "CAS-914088-09-8" or "CAS914088-09-8" or "914088-09-8" or "cAC10-vcMMAE*" or "L01XC12*" or "7XL5ISS668*"	48
2	(brentuximab* or vedotin* or brentuximab* vedotin* or adcetris* or sgn 35 or sgn-35 or sgn35 or CAS 914088-09-8 or CAS-914088-09-8 or CAS914088-09-8 or 914088-09-8 or cAC10-vcMMAE* or L01XC12* or 7XL5ISS668*):ti,kw,ab	48
3	brentuximab* or vedotin* or brentuximab* vedotin* or adcetris* or sgn 35 or sgn-35 or sgn35 or CAS 914088-09-8 or CAS-914088-09-8 or CAS914088-09-8 or 914088-09-8 or cAC10-vcMMAE* or L01XC12* or 7XL5ISS668*	53
4	#1 or #2 or #3	53
5	#4 in Trials	35

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.06.2016
Suchstrategie	brentuximab OR vedotin OR brentuximab vedotin OR brentuximabvedotin OR brentuximab-vedotin OR adcetris OR sgn 35 OR sgn-35 OR sgn35 OR CAS 914088-09-8 OR CAS-914088-09-8 OR CAS914088-09-8 OR 914088-09-8 OR cAC10-vcMMAE OR L01XC12 OR 7XL5ISS668 [Search Terms]
Treffer	129

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	08.06.2016
Suchstrategie	brentuximab OR vedotin OR brentuximab vedotin OR brentuximabvedotin OR brentuximab-vedotin OR adcetris OR sgn 35 OR sgn-35 OR sgn35 OR CAS 914088-09-8 OR CAS-914088-09-8 OR CAS914088-09-8 OR 914088-09-8 OR cAC10-vcMMAE OR L01XC12 OR 7XL5ISS668 [Intervention]
Treffer	141

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	08.06.2016
Suchstrategie	brentuximab OR vedotin OR (brentuximab vedotin) OR brentuximabvedotin OR brentuximab-vedotin OR adcetris OR (sgn 35) OR sgn-35 OR sgn35 OR (CAS 914088-09-8) OR CAS-914088-09-8 OR CAS914088-09-8 OR 914088-09-8 OR cAC10-vcMMAE OR L01XC12 OR 7XL5ISS668
Treffer	34

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	08.06.2016
Suchstrategie	?brentuximab? [Active Substance] OR ?brentuximab? [Textfelder] OR ?vedotin? [Active Substance] OR ?vedotin? [Textfelder] OR ?adcetris? [Product name/code] OR ?adcetris? [Textfelder] OR ?sgn-35? [Active substance] OR ?914088-09-8? [CAS-number]
Treffer	17

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studiennummer	Registernummer	Titel gemäß Studienregister	Ausschlussgrund*
clinicaltrials.gov			
1	NCT02780011	Alisertib (MLN8237) and Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory CD30-Positive Lymphomas and Solid Malignancies. clinicaltrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780011	A5 - falscher Studientyp
2	NCT02758717	Nivolumab and Brentuximab Vedotin in Treating Older Patients With Untreated Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758717	A5 - falscher Studientyp
3	NCT02744612	Ibrutinib and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744612	A5 - falscher Studientyp
4	NCT02734771	A Study of Brentuximab Vedotin, Rituximab, and Dose Attenuated CHP in Elderly Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). clinicaltrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734771	A5 - falscher Studientyp
5	NCT02729961	Ceritinib With Brentuximab Vedotin in Treating Patients With ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729961	A5 - falscher Studientyp
6	NCT02689219	Brentuximab Vedotin in Relapsed/Refractory Germ Cell Tumors. clinicaltrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689219	A5 - falscher Studientyp

7	NCT02684292	Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Brentuximab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-204/KEYNOTE-204). clinicaltrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684292	A3 - falsche Vergleichstherapie
8	NCT02623920	Brentuximab Vedotin, Bendamustine, and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623920	A5 - falscher Studientyp
9	NCT02594163	Study of Rituximab and Bendamustine With or Without Brentuximab Vedotin for CD30 Positive Diffuse Large B-cell Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02594163	A1 - falsche Patientenpopulation
10	NCT02588651	A Phase II Study of Single Agent Brentuximab Vedotin in Relapsed/Refractory CD30 Low (<10%) Mature T Cell Lymphoma (TCL). clinicaltrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588651	A1 - falsche Patientenpopulation
11	NCT02581631	A Safety and Effectiveness Study of Nivolumab in Combination With Brentuximab Vedotin to Treat Non-Hodgkin Lymphomas. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581631	A5 - falscher Studientyp
12	NCT02572167	A Study of Brentuximab Vedotin Combined With Nivolumab for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572167	A5 - falscher Studientyp
13	NCT02567851	A Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Hodgkin Lymphoma Unsuited for Chemotherapy Due to Age, Frailty or Co-morbidity. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02567851	A5 - falscher Studientyp
14	NCT02533570	Dose Ranging Study of Brentuximab Vedotin in Adults With Lupus. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02533570	A1 - falsche Patientenpopulation
15	NCT02505269	Brentuximab Vedotin Plus AD in Non-bulky Limited Stage Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02505269	A5 - falscher Studientyp
16	NCT02497131	Study on the Role of Brentuximab Vedotin as Single Agent in the Treatment of Relapsed/Refractory CD30+ PTCL Patients. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02497131	A5 - falscher Studientyp
17	NCT02462538	Brentuximab Vedotin and Imatinib in Patients With Relapsed or Refractory ALK+ ALCL. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02462538	A5 - falscher Studientyp

18	NCT02429375	Mocetinostat (MGCD0103) Plus Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429375	A5 - falscher Studientyp
19	NCT02423291	A Study of SGN-35 (Brentuximab Vedotin) of Patients With Relapsed or Refractory PMLBCL. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02423291	A5 - falscher Studientyp
20	NCT02388490	Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory EBV-and CD30-positive Lymphomas. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388490	A5 - falscher Studientyp
21	NCT02298283	Brentuximab Vedotin as Consolidation Treatment in Patients With Stage I/II HL and PET Positivity After 2 Cycles of ABVD. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298283	A5 - falscher Studientyp
22	NCT02298257	A Pilot Trial of AVD and Brentuximab Vedotin (SGN-35) in the Treatment of Stage III-IV HIV-associated Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298257	A5 - falscher Studientyp
23	NCT02280993	Phase I/II Feasibility Study Combining Brentuximab Vedotin With Second Line Salvage Chemotherapy (DHAP) in Hodgkin Lymphoma Patients. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280993	A5 - falscher Studientyp
24	NCT02280785	To Assess the Efficacy of Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory CD30-positive Non-Hodgkin Lymphomas Other Than Anaplastic Large Cell Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280785	A5 - falscher Studientyp
25	NCT02254239	Everolimus and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02254239	A5 - falscher Studientyp
26	NCT02227433	A Phase II Study of Brentuximab Vedotin (BV) in the Treatment of Elderly Hodgkin Lymphoma (HL) Patients at First Relapse or With Primary Refractory Disease.. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227433	A5 - falscher Studientyp
27	NCT02227199	Brentuximab Vedotin, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227199	A5 - falscher Studientyp

28	NCT02169505	Brentuximab Vedotin in High-Risk CD30+ Lymphoma Post Allogeneic Stem Cell Transplantation (AlloSCT). clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169505	A5 - falscher Studientyp
29	NCT02166463	Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Younger Patients With Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02166463	A2 - falsche Intervention
30	NCT02164006	Novel PI3K Delta Inhibitor TGR-1202, in Combination With Brentuximab Vedotin for Hodgkin's Lymphoma Patients. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164006	A5 - falscher Studientyp
31	NCT02139592	Brentuximab Vedotin (Recombinant) for IV Infusion - Special Drug Use Surveillance (All-case Surveillance) "Relapsed or Refractory CD30+ Hodgkin's Lymphoma or Anaplastic Large Cell Lymphoma". clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02139592	A5 - falscher Studientyp
32	NCT02096042	Phase I/II - Brentuximab/5-Azacytidine in Acute Myeloid Leukemia (AML). clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02096042	A5 - falscher Studientyp
33	NCT02086604	Brentuximab Vedotin and Lenalidomide for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02086604	A5 - falscher Studientyp
34	NCT01990534	A Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990534	A5 - falscher Studientyp
35	NCT01979536	Brentuximab Vedotin or Crizotinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage II-IV Anaplastic Large Cell Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01979536	A1 - falsche Patientenpopulation
36	NCT01950364	A Phase 1 Study in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01950364	A1 - falsche Patientenpopulation
37	NCT01940796	Phase I Trial of Brentuximab Vedotin for Refractory Chronic Graft-vs.-Host Disease (GVHD). clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940796	A5 - falscher Studientyp

38	NCT01925612	Study of Brentuximab Vedotin Combined With RCHOP or RCHP in Front-line Treatment of Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01925612	A1 - falsche Patientenpopulation
39	NCT01920932	Adcetris (Brentuximab Vedotin), Combination Chemotherapy, and Radiation Therapy in Treating Younger Patients With Stage IIB, IIIB and IV Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01920932	A5 - falscher Studientyp
40	NCT01909934	Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01909934	A5 - falscher Studientyp
41	NCT01902160	Temsirolimus and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01902160	A5 - falscher Studientyp
42	NCT01900496	Study of Rituximab and Brentuximab Vedotin for Relapsed Classical Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01900496	A5 - falscher Studientyp
43	NCT01896999	Ipilimumab, Nivolumab, and Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896999	A2 - falsche Intervention
44	NCT01874054	Study of Brentuximab Vedotin Combined With Bendamustine in Patients With Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01874054	A5 - falscher Studientyp
45	NCT01868451	Brentuximab Vedotin Combined With AVD Chemotherapy and Involved-Site Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Early Stage, Unfavorable Risk Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868451	A5 - falscher Studientyp
46	NCT01851200	Brentuximab Vedotin (SGN-35) as Salvage Treatment for CD30-positive Germ Cell Tumors. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01851200	A5 - falscher Studientyp
47	NCT01841021	Pilot Study of Brentuximab Vedotin in Relapsed/Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma Expressing CD30. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841021	A5 - falscher Studientyp

48	NCT01830777	Brentuximab Vedotin + Chemo for AML. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01830777	A5 - falscher Studientyp
49	NCT01807598	Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Advanced Systemic Mastocytosis or Mast Cell Leukemia. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807598	A5 - falscher Studientyp
50	NCT01805037	Brentuximab Vedotin + Rituximab as Frontline Therapy for Pts w/ CD30+ and/or EBV+ Lymphomas. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805037	A5 - falscher Studientyp
51	NCT01780662	Brentuximab Vedotin and Gemcitabine Hydrochloride in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780662	A5 - falscher Studientyp
52	NCT01777152	ECHELON-2: A Comparison of Brentuximab Vedotin and CHP With Standard-of-care CHOP in the Treatment of Patients With CD30-positive Mature T-cell Lymphomas. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01777152	A1 - falsche Patientenpopulation
53	NCT01771107	Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Stage II-IV HIV-Associated Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01771107	A5 - falscher Studientyp
54	NCT01716806	A Study of Brentuximab Vedotin in Adults Age 60 and Above With Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma (HL). clinicaltrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01716806	A3 - falsche Vergleichstherapie
55	NCT01700751	Brentuximab Vedotin Prevention of (GVHD) After Unrelated Allogeneic Stem Cell Transplantation. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700751	A5 - falscher Studientyp
56	NCT01671813	Brentuximab Vedotin in CD30 Positive Epstein Barr Virus (EBV) Positive DLBCL of Elderly. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01671813	A5 - falscher Studientyp
57	NCT01657331	Brentuximab Vedotin and Bendamustine for the Treatment of Hodgkin Lymphoma and Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL). clinicaltrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01657331	A5 - falscher Studientyp
58	NCT01620229	Brentuximab Vedotin After Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620229	A5 - falscher Studientyp

59	NCT01616680	Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Steroid-Resistant Acute Graft-Versus-Host Disease. clinicaltrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01616680	A5 - falscher Studientyp
60	NCT01596218	Brentuximab Vedotin for Steroid Refractory GvHD. clinicaltrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01596218	A5 - falscher Studientyp
61	NCT01578967	Induction Chemo w/ABVD Followed by Brentuximab Vedotin Consolidation in Newly Diagnosed, Non-Bulky Stage I/II Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01578967	A5 - falscher Studientyp
62	NCT01578499	A Phase 3 Trial of Brentuximab Vedotin(SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01578499	A1 - falsche Patientenpopulation
63	NCT01534078	Brentuximab Vedotin Plus AVD in Limited-stage Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534078	A5 - falscher Studientyp
64	NCT01508312	Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Transplant Eligible Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01508312	A5 - falscher Studientyp
65	NCT01492088	Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01492088	A5 - falscher Studientyp
66	NCT01461538	Brentuximab Vedotin in Patients With CD30-positive Nonlymphomatous Malignancies. clinicaltrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01461538	A5 - falscher Studientyp
67	NCT01421667	A Study of Brentuximab Vedotin in Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421667	A5 - falscher Studientyp
68	NCT01396070	Pilot Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With MF With Variable CD30 Expression Level. clinicaltrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01396070	A5 - falscher Studientyp
69	NCT01393717	Brentuximab Vedotin Before Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393717	A5 - falscher Studientyp

70	NCT01352520	SGN-35 in CD30-positive Lymphoproliferative Disorders (ALCL), Mycosis Fungoides (MF), and Extensive Lymphomatoid Papulosis (LyP). clinicaltrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01352520	A5 - falscher Studientyp
71	NCT01309789	A Phase 1 Study of Brentuximab Vedotin Given Sequentially and Combined With Multi-Agent Chemotherapy for CD30-Positive Mature T-Cell and NK-Cell Neoplasms. clinicaltrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01309789	A5 - falscher Studientyp
72	NCT01196208	A Treatment-Option Protocol to Provide Brentuximab Vedotin to Eligible Patients Completing Studies SGN35-005 or C25001. clinicaltrials.gov. null. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01196208	A5 - falscher Studientyp
73	NCT01060904	A Phase 1 Study of Brentuximab Vedotin Combined With Multi-Agent Chemotherapy for Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2010. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01060904	A5 - falscher Studientyp
74	NCT01026415	Clinical Pharmacology Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). clinicaltrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01026415	A1 - falsche Patientenpopulation
75	NCT01026233	Cardiac Safety Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). clinicaltrials.gov. 2010. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01026233	A5 - falscher Studientyp
76	NCT00947856	A Brentuximab Vedotin Trial for Patients Who Have Previously Participated in a Brentuximab Vedotin Study. clinicaltrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947856	A5 - falscher Studientyp
77	NCT00866047	A Phase 2 Open Label Trial of Brentuximab Vedotin (SGN-35) for Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00866047	A5 - falscher Studientyp
78	NCT00848926	A Pivotal Open-Label Trial of Brentuximab Vedotin for Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00848926	A5 - falscher Studientyp
79	NCT02686346	Brentuximab Vedotin in Refractory/Relapsed Hodgkin Lymphoma Treated by ICE. clinicaltrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02686346	A5 - falscher Studientyp
80	NCT02243436	Evaluation Study of Brentuximab Vedotin in Pre-transplant Induction and Consolidation for Relapsed or Refractory HL. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02243436	A5 - falscher Studientyp

81	NCT02191930	Brentuximab Vedotin or B-CAP in the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Classical Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02191930	A5 - falscher Studientyp
82	NCT01703949	Brentuximab Vedotin in Treating Patients With Relapsed or Refractory CD30+ Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703949	A5 - falscher Studientyp
83	NCT01476410	Brentuximab Vedotin and Combination Chemotherapy in Treating Older Patients With Previously Untreated Stage II-IV Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476410	A5 - falscher Studientyp
84	NCT02275598	Brentuximab Vedotin Followed by ABVD in Patients With Previously Untreated Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275598	A5 - falscher Studientyp
85	NCT02244021	A Pilot Phase II Study With BRENTUXIMAB VEDOTIN as Pre-ASCT Induction Therapy in Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma Patients Non Responding to IGEV Salvage Treatment. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02244021	A5 - falscher Studientyp
86	NCT02616965	A Study to Assess the Feasibility of Romidepsin Combined With Brentuximab Vedotin in Cutaneous T-cell Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616965	A5 - falscher Studientyp
87	NCT02292979	Brentuximab Vedotin Associated With Chemotherapy in Untreated Patients With Hodgkin Lymphoma.. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02292979	A2 - falsche Intervention
88	NCT00649584	A Phase I Dose Escalation Study of SGN-35 Alone and in Combination With Gemcitabine for CD30-Positive Malignancies. clinicaltrials.gov. 2008. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00649584	A5 - falscher Studientyp
89	NCT00430846	Phase I Open-Label Dose Finding Study of SGN-35 for CD30 Positive Hematologic Malignancies. clinicaltrials.gov. 2006. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00430846	A5 - falscher Studientyp
90	NCT02467946	Hodgkin Lymphoma Treatment With Adcetris and Levact in the Old Patient. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02467946	A5 - falscher Studientyp
91	NCT01712490	Phase 3 Frontline Therapy Trial in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01712490	A2 - falsche Intervention

92	NCT02499627	A Phase II Study With Bendamustine Plus Brentuximab Vedotin in Hodgkin's Lymphoma and CD30+ Peripheral T-cell Lymphoma in First Salvage Setting: the BBV Regimen. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499627	A5 - falscher Studientyp
93	NCT01994850	A Phase I/II Study Of Brentuximab Vedotin In Combination With Multi-Agent Chemotherapy As Front-Line Treatment In Patients With CD30 Positive Primary Mediastinal Large B-Cell, Diffuse Large B-Cell, And Grey Zone Lymphomas. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01994850	A1 - falsche Patientenpopulation
94	NCT02098512	Immunotherapy Following Reduced Intensity Conditioning and Allogeneic Stem Cell Transplant for Poor Risk CD30+ Hodgkin Lymphoma Patients. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02098512	A5 - falscher Studientyp
95	NCT00365274	SGN-30 and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Anaplastic Large Cell Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2006. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00365274	A5 - falscher Studientyp
96	NCT00337194	SGN-30 and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2006. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337194	A2 - falsche Intervention
97	NCT02398240	Brentuximab for Newly Diagnosed Hodgkin Disease. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02398240	A5 - falscher Studientyp
98	NCT00354107	Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide, and SGN-30 in Treating Young Patients With Recurrent Anaplastic Large Cell Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2007. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00354107	A5 - falscher Studientyp
99	NCT00099255	Study of SGN-30 (Anti-CD30 mAb) in Patients With Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2004. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099255	A5 - falscher Studientyp
100	NCT02408042	Study of Pembrolizumab With Chemotherapy in Patients With Advanced Lymphoma (PembroHeme). clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02408042	A5 - falscher Studientyp
101	NCT00051597	A Safety/Efficacy Study of SGN-30 (Antibody) in Patients With Refractory or Recurrent CD30+ Hematologic Malignancies. clinicaltrials.gov. null. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00051597	A5 - falscher Studientyp

102	NCT01569204	Targeted BEACOPP Variants in Patients With Newly Diagnosed Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01569204	A2 - falsche Intervention
103	NCT00079755	Study of SGN-30 (Antibody) in Patients With Refractory or Recurrent Anaplastic Large Cell Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2004. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079755	A5 - falscher Studientyp
104	NCT02661503	HD21 for Advanced Stages. clinicaltrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661503	A2 - falsche Intervention
105	NCT02713828	Study of Glembatumumab Vedotin in gpNMB-Expressing, Advanced or Metastatic SCC of the Lung. clinicaltrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02713828	A2 - falsche Intervention
106	NCT01992653	A Study of Polatuzumab Vedotin in Combination With Rituximab or Obinutuzumab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone in Participants With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01992653	A5 - falscher Studientyp
107	NCT02487979	Glembatumumab Vedotin in Treating Patients With Recurrent or Refractory Osteosarcoma. clinicaltrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487979	A2 - falsche Intervention
108	NCT02302339	A Study of Glembatumumab Vedotin in Patients With Advanced Melanoma. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302339	A2 - falsche Intervention
109	NCT02611323	A Study of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin, and Venetoclax in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) or Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). clinicaltrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611323	A2 - falsche Intervention
110	NCT02600897	A Study of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin, and Lenalidomide in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) or Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). clinicaltrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600897	A2 - falsche Intervention
111	NCT02729896	A Study of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin, and Atezolizumab in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) or Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). clinicaltrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729896	A5 - falscher Studientyp

112	NCT01691898	A Safety and Efficacy Study of Pinatuzumab Vedotin (DCDT2980S) Combined With Rituximab (MabThera/Rituxan) or Polatuzumab Vedotin (DCDS4501A) Combined With Rituximab and Polatuzumab Vedotin Combined With Obinutuzumab in Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (ROMULUS). clinicaltrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691898	A2 - falsche Intervention
113	NCT02363283	Glembatumumab Vedotin in Treating Patients With Metastatic or Locally Recurrent Uveal Melanoma. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02363283	A2 - falsche Intervention
114	NCT02257567	A Study of Polatuzumab Vedotin (DCDS4501A) in Combination With Rituximab or Obinutuzumab Plus Bendamustine in Participants With Relapsed or Refractory Follicular or Diffuse Large B-Cell Lymphoma. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257567	A2 - falsche Intervention
115	NCT02453594	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma (MK-3475-087/KEYNOTE-087). clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453594	A2 - falsche Intervention
116	NCT01997333	Study of Glembatumumab Vedotin (CDX-011) in Patients With Metastatic, gpNMB Over-Expressing, Triple Negative Breast Cancer. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01997333	A2 - falsche Intervention
117	NCT00284804	A Phase II Study of MDX-060 in Subjects With Relapsed or Refractory Hodgkin's Disease. clinicaltrials.gov. 2005. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00284804	A2 - falsche Intervention
118	NCT02175433	A Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Escalating Doses of AGS67E Given as Monotherapy in Subjects With Refractory or Relapsed Lymphoid Malignancies. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02175433	A5 - falscher Studientyp
119	NCT02091999	A Study of Escalating Doses of ASG-22CE Given as Monotherapy in Subjects With Metastatic Urothelial Cancer and Other Malignant Solid Tumors That Express Nectin-4. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02091999	A1 - falsche Patientenpopulation
120	NCT01963052	ASG-15ME is a Study of Escalating Doses of AGS15E Given as Monotherapy in Subjects With Metastatic Urothelial Cancer. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01963052	A1 - falsche Patientenpopulation
121	NCT02610062	A Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Escalating Doses of AGS67E Given as Monotherapy in Subjects With Acute Myeloid Leukemia (AML). clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02610062	A5 - falscher Studientyp

122	NCT01969643	A Safety Study of SGN-LIV1A in Breast Cancer Patients. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969643	A1 - falsche Patientenpopulation
123	NCT01166490	A Phase 1 Dose Escalation Trial of ASG-5ME in Pancreatic or Gastric Adenocarcinoma. clinicaltrials.gov. 2010. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01166490	A1 - falsche Patientenpopulation
124	NCT02788916	A Retrospective Study of Clinical, Phenotypic and Genetic Factors of Peripheral T-Cell Lymphomas. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788916	A5 - falscher Studientyp
125	NCT02202785	A Study of MLN0264 in Patients With Pancreatic Cancer. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202785	A1 - falsche Patientenpopulation
126	NCT02202759	A Study of MLN0264 in Patients With Cancer of the Stomach or Gastroesophageal Junction. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202759	A1 - falsche Patientenpopulation
127	NCT01458132	Drug Exposure Registry for GSK2248761, an Investigational NNRTI. clinicaltrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458132	A1 - falsche Patientenpopulation
128	NCT02064153	Studying the Effect of Dialysate Temperature on Toxin Removal and Hypotension. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02064153	A2 - falsche Intervention
WHO ICTRP^a			
129	NCT02758717	Phase II, Multi-Center Trial of Nivolumab and Brentuximab Vedotin in Patients With Untreated Hodgkin Lymphoma Over the Age of 60 Years or Unable to Receive Standard Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine and Dacarbazine (ABVD) Chemotherapy. WHO-ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758717	A5 - falscher Studientyp
130	NCT02734771	Phase II Pilot Study of Brentuximab Vedotin, Rituximab and Dose Attenuated CHP in Elderly Patients With DLBCL. WHO-ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02734771	A5 - falscher Studientyp

131	NCT02729896	A PHASE Ib/II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF OBINUTUZUMAB IN COMBINATION WITH ATEZOLIZUMAB PLUS POLATUZUMAB VEDOTIN IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA OR DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA. WHO-ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02729896	A5 - falscher Studientyp
132	NCT02729961	A Phase I/II Open-Label Dose-Finding Study of Ceritinib Combined With Brentuximab Vedotin for Front-Line Treatment of ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma. WHO-ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02729961	A5 - falscher Studientyp
133	NCT02713828	A Phase I/II Study of Glembatumumab Vedotin in Patients With gpNMB-Expressing, Advanced or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Lung. WHO-ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02713828	A2 - falsche Intervention
134	NCT02780011	A Phase I Study of the Combination of Alisertib (MLN8237) and Brentuximab Vedotin in Relapsed/Refractory CD30-Positive Lymphomas and Solid Malignancies. WHO-ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02780011	A5 - falscher Studientyp
135	NCT02744612	A Multi-Center Phase II Trial of Ibrutinib Plus Brentuximab Vedotin in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. WHO-ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02744612	A5 - falscher Studientyp
136	NCT02684292	A Phase III, Randomized, Open-label, Clinical Trial to Compare Pembrolizumab With Brentuximab Vedotin in Subjects With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. WHO-ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02684292	A3 - falsche Vergleichstherapie
137	NCT02689219	A Multicenter Phase II Study of Brentuximab Vedotin in Relapsed/Refractory Germ Cell Tumors. WHO-ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02689219	A5 - falscher Studientyp
138	NCT02686346	Phase I/II Feasibility Study of Brentuximab Vedotin in Refractory / Relapsed Hodgkin Lymphoma Patients Who Are Treated by Chemotherapy (ICE) in Second Line and Eligible for Autologous Transplantation. WHO-ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02686346	A5 - falscher Studientyp

139	NCT02661503	HD21 for Advanced Stages Treatment Optimization Trial in the First-line Treatment of Advanced Stage Hodgkin Lymphoma; Comparison of 6 Cycles of Escalated BEACOPP With 6 Cycles of BrECADD. WHO-ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02661503	A2 - falsche Intervention
140	EUCTR2014-002722-13-FR	Phase I/II feasibility study of Brentuximab Vedotin in refractory / relapsed Hodgkin lymphoma patients who are treated by chemotherapy (ICE) in second line and eligible for autologous transplantation - BV-ICE. WHO-ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002722-13-FR	A5 - falscher Studientyp
141	EUCTR2014-005130-55-DE	HD21 for advanced stages: Treatment optimization trial in the first-line treatment of advanced stage Hodgkin lymphoma; comparison of 6 cycles of escalated BEACOPP with 6 cycles of BrECADD. - HD21 (advanced stage). WHO-ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005130-55-DE	A2 - falsche Intervention
142	EUCTR2015-001999-22-ES	A PHASE Ib/II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF OBINUTUZUMAB IN COMBINATION WITH POLATUZUMAB VEDOTIN AND LENALIDOMIDE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR OR DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA. WHO-ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001999-22-ES	A2 - falsche Intervention
143	NCT02616965	A Phase I Trial Assessing the Feasibility of Romidepsin Combined With Brentuximab Vedotin for Patients With Requiring Systemic Therapy for Cutaneous T-cell Lymphoma. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02616965	A5 - falscher Studientyp
144	NCT02611323	A Phase Ib/II Study Evaluating the Safety and Efficacy of Obinutuzumab in Combination With Polatuzumab Vedotin and Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory Follicular or Diffuse Large B-Cell Lymphoma. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02611323	A2 - falsche Intervention
145	JPRN-JMA-IIA00229	Phase I clinical study of brentuximab vedotin(SGN-35) involving children with recurrent or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma (physician-led clinical study). WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00229	A5 - falscher Studientyp

146	EUCTR2015-003693-33-ES	A Randomized Multicenter Pivotal Study of CDX-011 (CR011-vcMMAE) in Patients with Metastatic, GPNMB Over-Expressing, Triple-Negative Breast Cancer - The METRIC Study. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003693-33-ES	A2 - falsche Intervention
147	EUCTR2015-003693-33-GB	A Randomized Multicenter Pivotal Study of CDX-011 (CR011-vcMMAE) in Patients with Metastatic, GPNMB Over-Expressing, Triple-Negative Breast Cancer - The "METRIC" Study. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003693-33-GB	A2 - falsche Intervention
148	NCT02600897	A Phase Ib/II Study Evaluating the Safety and Efficacy of Obinutuzumab in Combination With Polatuzumab Vedotin and Lenalidomide in Patients With Relapsed or Refractory Follicular or Diffuse Large B-Cell Lymphoma. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600897	A2 - falsche Intervention
149	NCT02596035	A Phase 3b/4 Safety Trial of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects With Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 374: CHECKpoint Pathway and Nivolumab Clinical Trial Evaluation 374). WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02596035	A2 - falsche Intervention
150	NCT02588651	A Phase II Study of Single Agent Brentuximab Vedotin in Relapsed/Refractory CD30 Low (<10%) Mature T Cell Lymphoma (TCL). WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02588651	A1 - falsche Patientenpopulation
151	NCT02581631	A Phase I/ II Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Nivolumab in Combination With Brentuximab Vedotin in Subjects With Relapsed Refractory Non Hodgkin Lymphomas With CD30 Expression (CheckMate 436: CHECKpoint Pathway and Nivolumab Clinical Trial Evaluation 436). WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02581631	A5 - falscher Studientyp
152	NCT02572167	A Phase 1/2 Study Evaluating Brentuximab Vedotin in Combination With Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma After Failure of Frontline Therapy. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02572167	A5 - falscher Studientyp

153	NCT02623920	Phase II Study of Brentuximab Vedotin in Combination With Bendamustine and Rituximab, in Patients With CD30 Positive, Relapsed or Refractory B Cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02623920	A5 - falscher Studientyp
154	EUCTR2015-001671-51-FR	A RANDOMIZED, OPEN LABEL, PHASE 2 STUDY OF RITUXIMAB AND BENDAMUSTINE WITH OR WITHOUT BRENTUXIMAB VEDOTIN FOR RELAPSED OR REFRACTORY CD30-POSITIVE DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001671-51-FR	A1 - falsche Patientenpopulation
155	EUCTR2015-001671-51-CZ	A RANDOMIZED, OPEN LABEL, PHASE 2 STUDY OF RITUXIMAB AND BENDAMUSTINE WITH OR WITHOUT BRENTUXIMAB VEDOTIN FOR RELAPSED OR REFRACTORY CD30-POSITIVE DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001671-51-CZ	A1 - falsche Patientenpopulation
156	NCT02505269	Brentuximab Vedotin Plus AD in Non-bulky Limited Stage Hodgkin Lymphoma. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02505269	A5 - falscher Studientyp
157	EUCTR2014-001361-28-CZ	A Phase Ib/II study evaluating the safety, tolerability and anti-tumor activity of polatuzumab vedotin (DCDS4501A) in combination with rituximab (R) or obinutuzumab (G) plus bendamustine (B) in relapsed or refractory follicular or diffuse large B-cell lymphoma. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001361-28-CZ	A2 - falsche Intervention
158	NCT02499627	A Phase II Study With Bendamustine Plus Brentuximab Vedotin in Hodgkin's Lymphoma and CD30+ Peripheral T-cell Lymphoma in First Salvage Setting: the BBV Regimen. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02499627	A5 - falscher Studientyp
159	NCT02533570	A Multi-center, Randomized, Double-blinded, Placebo-controlled, Multiple-ascending-dose Study of Brentuximab Vedotin in Adults With Active Systemic Lupus Erythematosus. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02533570	A1 - falsche Patientenpopulation

160	NCT02497131	Phase II Study on the Role of Brentuximab Vedotin as Single Agent in the Treatment of Relapsed/Refractory CD30 Positive Peripheral T Cell Lymphoma (PTCL) Patients. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02497131	A5 - falscher Studientyp
161	NCT02487979	A Phase II Study of GPNMB-Targeted Antibody-Drug Conjugate, Glembatumumab Vedotin (CDX-011, CR011-vcMMAE), in Recurrent or Refractory Osteosarcoma. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02487979	A2 - falsche Intervention
162	NCT02467946	A Phase 1/2 Clinical Trial to Assess Safety and Efficacy of a New Treatment for Hodgkin Lymphoma's Disease Combining Adcetris® and Levact® in Old Patients. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02467946	A5 - falscher Studientyp
163	EUCTR2013-000182-37-DK	BRENTUXIMAB VEDOTIN ASSOCIATED WITH CHEMOTHERAPY IN UNTREATED PATIENTS WITH STAGE I/II UNFAVOURABLE HODGKIN LYMPHOMA - A RANDOMIZED PHASE II LYSA-FIL-EORTC INTERGROUP STUDY - BREACH. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000182-37-DK	A2 - falsche Intervention
164	NCT02462538	A "Window of Opportunity" Trial With Brentuximab Vedotin and Imatinib in Patients With Relapsed or Refractory ALK+ Anaplastic Large Cell Lymphoma or Patients Ineligible for Chemotherapy. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02462538	A5 - falscher Studientyp
165	NCT02429375	Phase IB/II Study of Mocetinostat (MGCD0103) Plus Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02429375	A5 - falscher Studientyp
166	NCT02408042	A Phase Ib/II Study of Pembrolizumab With Chemotherapy in Patients With Advanced Lymphoma (PembroHeme). WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02408042	A5 - falscher Studientyp
167	NCT02398240	A Pilot Study of Risk Adapted Therapy Utilizing Upfront Brentuximab With Combination Chemotherapy in the Treatment of Children, Adolescents and Young Adults With Newly Diagnosed Hodgkin Lymphoma. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02398240	A5 - falscher Studientyp

168	EUCTR2013-003505-26-AT	A “window of opportunity” trial with Brentuximab Vedotin and Imatinib in patients with relapsed or refractory ALK+ anaplastic large cell lymphoma or patients ineligible for chemotherapy. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003505-26-AT	A5 - falscher Studientyp
169	NCT02363283	A Phase 2 Study of CDX-011 (Glembatumumab Vedotin) for Metastatic Uveal Melanoma. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02363283	A2 - falsche Intervention
170	NCT02388490	A Phase II Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory EBV- and CD30-positive Lymphomas. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02388490	A5 - falscher Studientyp
171	EUCTR2013-003990-89-DE	Brentuximab vedotin or B-CAP in the treatment of older patients with newly diagnosed classical Hodgkin Lymphoma – a GHSG-NLG Intergroup Phase II trial –. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003990-89-DE	A5 - falscher Studientyp
172	NCT02302339	A Phase 2 Study of Glembatumumab Vedotin, an Anti-gpNMB Antibody-drug Conjugate, in Patients With Advanced Melanoma. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02302339	A2 - falsche Intervention
173	NCT02298283	Brentuximab Vedotin as Consolidation Treatment in Patients With Stage I/II Hodgkin's Lymphoma and FDG-PET Positivity After 2 Cycles of ABVD. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02298283	A5 - falscher Studientyp
174	NCT02298257	A Pilot Trial of AVD and Brentuximab Vedotin (SGN-35) in the Treatment of Stage III-IV HIV-associated Hodgkin Lymphoma. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02298257	A5 - falscher Studientyp
175	NCT02292979	Brentuximab Vedotin Associated With Chemotherapy in Untreated Patients With Stage I/II Unfavourable Hodgkin Lymphoma. A Randomized Phase II LYSA-FIL-EORTC Intergroup Study. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02292979	A2 - falsche Intervention

176	NCT02275598	A Pilot Phase II Study To Assess The Efficacy Of Brentuximab Vedotin Administered Sequentially With ABVD Chemotherapy In Patients With Untreated Hodgkin Lymphoma.. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02275598	A5 - falscher Studientyp
177	NCT02280785	A Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory CD30-positive Non-Hodgkin Lymphomas Other Than Anaplastic Large Cell Lymphoma. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02280785	A5 - falscher Studientyp
178	NCT02257567	A PHASE IB/II STUDY EVALUATING THE SAFETY, TOLERABILITY AND ANTI-TUMOR ACTIVITY OF POLATUZUMAB VEDOTIN (DCDS4501A) IN COMBINATION WITH RITUXIMAB (R) OR OBINUTUZUMAB (G) PLUS BENDAMUSTINE (B) IN RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR OR DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02257567	A2 - falsche Intervention
179	NCT02254239	Phase 1 Study of Everolimus in Combination With Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02254239	A5 - falscher Studientyp
180	NCT02244021	A Pilot Phase II Study With BRENTUXIMAB VEDOTIN as Pre-ASCT Induction Therapy in Relapsed/Refractory Hodgkin's Lymphoma Patients Non Responding to IGEV Salvage Treatment. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02244021	A5 - falscher Studientyp
181	NCT02243436	Phase I-II Clinical Trial for the Evaluation of Brentuximab Vedotin Plus Etoposide, Solumoderin (Methylprednisolone), High Dose ARA-C (Cytarabine) and Cisplatin in the Transplant and Post-transplant Management for Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma Patients. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02243436	A5 - falscher Studientyp
182	NCT02227199	A Phase I/II Trial of Brentuximab Vedotin (BV), Ifosfamide (I), Carboplatin (C), and Etoposide (E) for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma (BV-ICE). WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227199	A5 - falscher Studientyp

183	EUCTR2013-000182-37-FR	BRENTUXIMAB VEDOTIN ASSOCIATED WITH CHEMOTHERAPY IN UNTREATED PATIENTS WITH STAGE I/II UNFAVOURABLE HODGKIN LYMPHOMA - A RANDOMIZED PHASE II LYSA-FIL-EORTC INTERGROUP STUDY - BREACH. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000182-37-FR	A2 - falsche Intervention
184	NCT02227433	A Phase II Study of Brentuximab Vedotin (BV) in the Treatment of Elderly Hodgkin Lymphoma (HL) Patients at First Relapse or With Primary Refractory Disease.. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02227433	A5 - falscher Studientyp
185	NCT02191930	Brentuximab Vedotin or B-CAP in the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Classical Hodgkin Lymphoma - a GHSG-NLG Intergroup Phase II Trial -. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02191930	A5 - falscher Studientyp
186	EUCTR2013-003934-33-IT	A pilot phase II study with BRENTUXIMAB VEDOTIN as pre-ASCT induction therapy in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma patients non responding to IGEV salvage treatment.. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003934-33-IT	A5 - falscher Studientyp
187	NCT02166463	A Randomized Phase III Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) for Newly Diagnosed High-Risk Classical Hodgkin Lymphoma (cHL) in Children and Adolescents. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02166463	A2 - falsche Intervention
188	NCT02164006	A Multi-center Phase I/Ib Study Evaluating the Efficacy and Safety of Brentuximab Vedotin in Combination With TGR-1202, a Novel PI3K Delta Inhibitor, in Patients With Hodgkins Lymphoma. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02164006	A5 - falscher Studientyp
189	NCT02169505	Safety and Efficacy of Brentuximab Vedotin Maintenance After Allogeneic Stem Cell Transplantation in High Risk CD30+ Lymphoma (Hodgkin Lymphoma and Anaplastic Large Cell Lymphoma ((ALCL)). WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02169505	A5 - falscher Studientyp

190	EUCTR2014-000835-17-ES	PHASE I-II CLINICAL TRIAL FOR THE EVALUATION OF THE ROLE OF BRENTUXIMAB VEDOTIN PLUS ETOPOSIDE, SOLUMODERIN, HIGH DOSE ARA-C AND CIS-PLATIN IN THE TRANSPLANT AND POST-TRANSPLANT MANAGEMENT FOR PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000835-17-ES	A5 - falscher Studientyp
191	EUCTR2012-003097-45-DK	Phase I/II feasibility study combining Brentuximab Vedotin (Adcetris) with second line salvage chemotherapy (DHAP) in Hodgkin lymphoma patients refractory to first line chemotherapy or in first relapse who are eligible for high dose treatment followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation - Transplant BRaVE. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003097-45-DK	A5 - falscher Studientyp
192	NCT02096042	A Phase I/II Study of Weekly Schedule Of Brentuximab Vedotin Alone and In Combination With 5-Azacytidine In CD30-Positive Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02096042	A5 - falscher Studientyp
193	NCT02098512	A Multicenter Pilot Study of Reduced Intensity Conditioning and Allogeneic Stem Cell Transplantation Followed by Targeted Immunotherapy in Children, Adolescents and Young Adults With Poor Risk CD30+ Hodgkin Lymphoma (HL). WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02098512	A5 - falscher Studientyp
194	NCT02086604	A Phase I Trial of Brentuximab Vedotin in Combination With Lenalidomide in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02086604	A5 - falscher Studientyp
195	JPRN-JapicCTI-142455	ADCETRIS IV Infusion - Special drug use surveillance (all-case surveillance) "Relapsed or refractory CD30+ Hodgkin's lymphoma or anaplastic large cell lymphoma". WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142455	A5 - falscher Studientyp
196	EUCTR2012-003097-45-NL	Phase I/II feasibility study combining Brentuximab Vedotin (Adcetris) with second line salvage chemotherapy (DHAP) in Hodgkin lymphoma patients refractory to first line chemotherapy or in first relapse who are eligible for high dose treatment followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation - Transplant BRaVE. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003097-45-NL	A5 - falscher Studientyp

197	NCT01994850	A Phase I/II Study Of Brentuximab Vedotin In Combination With Multi-Agent Chemotherapy As Front-Line Treatment In Patients With CD30 Positive Primary Mediastinal Large B-Cell, Diffuse Large B-Cell, And Grey Zone Lymphomas. WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01994850	A1 - falsche Patientenpopulation
198	NCT01979536	A Randomized Phase II Trial of Brentuximab Vedotin (SGN35, NSC# 749710), or Crizotinib (NSC#749005, Commercially Labeled) in Combination With Chemotherapy for Newly Diagnosed Patients With Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL). WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01979536	A1 - falsche Patientenpopulation
199	NCT01992653	A PHASE Ib/II STUDY EVALUATING THE SAFETY, TOLERABILITY AND ANTI-TUMOR ACTIVITY OF POLATUZUMAB VEDOTIN IN COMBINATION WITH RITUXIMAB OR OBINUTUZUMAB, CYCLOPHOSPHAMIDE, DOXORUBICIN, AND PREDNISONE IN PATIENTS WITH B-CELL NON-HODGKIN'S LYMPHOMA. WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01992653	A5 - falscher Studientyp
200	ISRCTN77650947	BREVITY: A phase II study of brentuximab vedotin using a response adapted design in patients with Hodgkin lymphoma unsuitable for chemotherapy due to age, frailty or co-morbidity. WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN77650947	A5 - falscher Studientyp
201	EUCTR2013-000232-10-ES	A Single-arm Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma Who Are Not Suitable for Stem Cell Transplantation or Multiagent Chemotherapy. WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000232-10-ES	A5 - falscher Studientyp
202	NCT02423291	A Phase II Study of SGN-35 (Brentuximab Vedotin) of Patients With Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma (PMLBCL). WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02423291	A5 - falscher Studientyp
203	NCT01950364	A Phase 1 Study to Estimate MMAE Metabolites in Human Plasma and Urine in Patients With Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma or Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma Receiving Brentuximab Vedotin. WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01950364	A1 - falsche Patientenpopulation

		4	
204	EUCTR2013-000232-10-CZ	A Single-arm Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma Who Are Not Suitable for Stem Cell Transplantation or Multiagent Chemotherapy. WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000232-10-CZ	A5 - falscher Studientyp
205	NCT01940796	Phase I Trial of Brentuximab Vedotin for Refractory Chronic Graft-vs.-Host Disease (GVHD). WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940796	A5 - falscher Studientyp
206	NCT01925612	A Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Combination With Standard of Care Treatment (Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone [RCHOP]) or RCHP (Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone) as Front-line Therapy in Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL). WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01925612	A1 - falsche Patientenpopulation
207	NCT01920932	Adcetris Substituting Vincristine in the OEPA/COPDac Regimen [Treatment Group 3 (TG3) of Euro-Net C1] With Low Dose Tailored-Field Radiation Therapy for Unfavorable Risk Pediatric Hodgkin Lymphoma. WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01920932	A5 - falscher Studientyp
208	NCT01902160	A Phase 1 Study of Brentuximab Vedotin in Combination With Temsirolimus in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01902160	A5 - falscher Studientyp
209	NCT01900496	Pilot Study of Rituximab and Brentuximab Vedotin With Deferred BMT for Relapsed Classical Hodgkin Lymphoma. WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01900496	A5 - falscher Studientyp
210	NCT01896999	A Phase I Study With an Expansion Cohort of the Combinations of Ipilimumab, Nivolumab and Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01896999	A2 - falsche Intervention

211	EUCTR2012-000214-11-GB	BREVITY: A phase II study of brentuximab vedotin using a response adapted design in patients with Hodgkin lymphoma unsuitable for chemotherapy due to age, frailty or co-morbidity - BREVITY: Brentuximab vedotin in patients with Hodgkin lymphoma. WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000214-11-GB	A5 - falscher Studientyp
212	NCT01874054	A Phase 1/2 Single-arm, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Brentuximab Vedotin in Combination With Bendamustine in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma (HL). WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01874054	A5 - falscher Studientyp
213	NCT01868451	A Pilot Study of Brentuximab Vedotin Combined With AVD Chemotherapy and Involved-Site Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Early Stage, Unfavorable Risk Hodgkin Lymphoma. WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01868451	A5 - falscher Studientyp
214	EUCTR2012-004128-39-BE	A Phase 4, Open-label, Single-Arm Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004128-39-BE	A5 - falscher Studientyp
215	NCT01841021	Pilot Study of Brentuximab Vedotin in Relapsed/Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma Expressing CD30 Receptor. WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01841021	A5 - falscher Studientyp
216	NCT01851200	Brentuximab Vedotin (SGN-35) as Salvage Therapy for Males With Advanced and Platinum-resistant Germ-cell Tumors. An Open Label, Single Group, Phase 2 Trial.. WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01851200	A5 - falscher Studientyp
217	EUCTR2012-004128-39-GB	A Phase 4, Open-label, Single-Arm Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004128-39-GB	A5 - falscher Studientyp
218	NCT01830777	Phase I Trial of Brentuximab Vedotin With Re-induction Chemotherapy in Patients With Relapsed, CD30 Expressing, Acute Myeloid Leukemia (AML). WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01830777	A5 - falscher Studientyp

219	EUCTR2012-000735-27-IT	A phase II study of SGN-35 (brentuximab vedotin) of patients with relapsed or refractory Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL).. WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000735-27-IT	A5 - falscher Studientyp
220	NCT01807598	A Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in CD30-Positive Systemic Mastocytosis With or Without an Associated Hematological Clonal Non-Mast Cell Lineage Disease (AHNMD). WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01807598	A5 - falscher Studientyp
221	NCT01805037	A Phase I-II Trial of Brentuximab Vedotin Plus Rituximab as Frontline Therapy for Patients With CD30+ and/or EBV+ Lymphomas. WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01805037	A5 - falscher Studientyp
222	NCT01780662	A Phase 1/2 Study of Brentuximab Vedotin (SGN35, IND# 117117) in Combination With Gemcitabine for Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01780662	A5 - falscher Studientyp
223	NCT01771107	A Pilot Trial of AVD and Brentuximab Vedotin (SGN-35) in the Treatment of Stage II-IV HIV-Associated Hodgkin Lymphoma. WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01771107	A5 - falscher Studientyp
224	EUCTR2011-005450-60-BE	A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of A+AVD Versus ABVD as Frontline Therapy in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. WHO-ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005450-60-BE	A2 - falsche Intervention
225	EUCTR2012-002751-42-CZ	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) versus CHOP in the frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas - ECHELON-2. WHO-ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002751-42-CZ	A1 - falsche Patientenpopulation
226	EUCTR2012-002751-42-GB	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of brentuximab vedotin and CHP (A+CHP) versus CHOP in the frontline treatment of patients with CD30-positive mature T-cell lymphomas - ECHELON-2. WHO-ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002751-42-GB	A1 - falsche Patientenpopulation

227	NCT01712490	A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of A+AVD Versus ABVD as Frontline Therapy in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. WHO-ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01712490	A2 - falsche Intervention
228	NCT01716806	A Phase 2 Open-label Study of Brentuximab Vedotin in Front-line Therapy of Hodgkin Lymphoma (HL) in Adults Age 60 and Above. WHO-ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01716806	A3 - falsche Vergleichstherapie
229	NCT01703949	A Pilot Study of Weekly Brentuximab Vedotin in Patients With CD30+ Malignancies Refractory to Every >3 Week Brentuximab Vedotin. WHO-ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703949	A5 - falscher Studientyp
230	EUCTR2011-004377-84-DE	A randomized, open-label, multicenter, phase II trial evaluating the safety and activity of pinatuzumab vedotin (DCDT2980S) in combination with rituximab or polatuzumab vedotin (DCDS4501A) in combination with rituximab and a non-randomized phase Ib/II evaluation of polatuzumab vedotin in combination with obinutuzumab in patients with relapsed or refractory B-cell Non Hodgkin's Lymphoma.. WHO-ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004377-84-DE	A2 - falsche Intervention
231	NCT01700751	A Pilot Study of Brentuximab Vedotin in the Prevention of Graft-Versus-Host Disease (GVHD) After Unrelated Allogeneic Stem Cell Transplantation. WHO-ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01700751	A5 - falscher Studientyp
232	NCT01691898	A Randomized, Open Label, Multicenter, Phase II Trial Evaluating the Safety and Activity of Pinatuzumab Vedotin (DCDT2980S) in Combination With Rituximab or Polatuzumab Vedotin (DCDS4501A) in Combination With Rituximab and a Non-Randomized Phase Ib/II Evaluation of Polatuzumab Vedotin in Combination With Obinutuzumab in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma. WHO-ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01691898	A2 - falsche Intervention
233	NCT01671813	Pilot Study of Brentuximab Vedotin in CD30 Positive EBV Positive Diffuse Large B-Cell Lymphomas of the Elderly. WHO-ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01671813	A5 - falscher Studientyp
234	NCT01657331	A Phase I/II Clinical Trial of the Combination of Brentuximab Vedotin and Bendamustine in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma or Anaplastic Large Cell Lymphoma. WHO-ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter:	A5 - falscher Studientyp

		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01657331	
235	EUCTR2012-002012-46-IT	A pilot phase II study to assess the efficacy of Brentuximab Vedotin administered sequentially with ABVD chemotherapy in patients with untreated Hodgkin Lymphoma. WHO-ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002012-46-IT	A5 - falscher Studientyp
236	NCT01620229	Maintenance Therapy With Brentuximab Vedotin (SGN-35) After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Hodgkin Lymphoma and CD30+ Hematologic Malignancies. WHO-ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01620229	A5 - falscher Studientyp
237	NCT01616680	Phase II Study to Evaluate the Efficacy of Brentuximab Vedotin in Patients With Steroid-Resistant Acute GVHD. WHO-ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01616680	A5 - falscher Studientyp
238	EUCTR2010-024215-14-AT	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of brentuximab vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. WHO-ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024215-14-AT	A1 - falsche Patientenpopulation
239	NCT01596218	Phase I Trial of Brentuximab Vedotin for Steroid Refractory Acute Graft vs. Host Disease (GvHD). WHO-ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01596218	A5 - falscher Studientyp
240	EUCTR2011-005082-21-DE	Targeted BEACOPP variants in patients with newly diagnosed advanced classical Hodgkin Lymphoma. WHO-ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005082-21-DE	A2 - falsche Intervention
241	NCT01578967	LCCC 1115: A Pilot Feasibility Trial of Induction Chemotherapy With ABVD Followed by Brentuximab Vedotin (SGN-35) Consolidation in Patients With Previously Untreated Non-Bulky Stage I or II Hodgkin Lymphoma (HL). WHO-ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01578967	A5 - falscher Studientyp
242	EUCTR2011-001240-29-IT	A Phase 1/2 Study of brentuximab vedotin (SGN-35) in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. WHO-ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001240-29-IT	A5 - falscher Studientyp

243	NCT01569204	Targeted BEACOPP Variants in Patients With Newly Diagnosed Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. WHO-ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01569204	A2 - falsche Intervention
244	NCT01578499	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of Brentuximab Vedotin(SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. WHO-ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01578499	A1 - falsche Patientenpopulation
245	NCT01534078	Brentuximab Vedotin Plus AVD in Non-bulky Limited Stage Hodgkin Lymphoma. WHO-ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01534078	A5 - falscher Studientyp
246	NCT01508312	Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Transplant Eligible Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. WHO-ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01508312	A5 - falscher Studientyp
247	NCT01461538	A Phase 2, Open-label Study of Brentuximab Vedotin in Patients With CD30-positive Nonlymphomatous Malignancies. WHO-ICTRP. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01461538	A5 - falscher Studientyp
248	NCT01476410	A Phase II Trial of Sequential SGN-35 Therapy With Adriamycin, Vinblastine, and Dacarbazine (S-AVD) for Older Patients With Untreated Hodgkin Lymphoma. WHO-ICTRP. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01476410	A5 - falscher Studientyp
249	EUCTR2011-001240-29-DE	A Phase 1/2 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. WHO-ICTRP. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001240-29-DE	A5 - falscher Studientyp
250	NCT01421667	A Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma (NHL). WHO-ICTRP. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01421667	A5 - falscher Studientyp
251	NCT01396070	Exploratory Pilot Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome With Variable CD30 Expression Level. WHO-ICTRP. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01396070	A5 - falscher Studientyp

252	NCT01393717	A Phase II Study of Brentuximab Vedotin as Salvage Therapy for Hodgkin Lymphoma Prior to Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. WHO-ICTRP. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01393717	A5 - falscher Studientyp
253	NCT01352520	Phase II Trial of Brentuximab Vedotin (SGN-35) at Dose of 1.8 mg/kg IV Every 3 Weeks in Patients With CD30-positive Lymphoproliferative Disorders (Cutaneous Anaplastic Large T-cell Lymphoma (ALCL), Mycosis Fungoides, and Extensive Lymphomatoid Papulosis (LyP). WHO-ICTRP. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01352520	A5 - falscher Studientyp
254	NCT01309789	A Phase 1 Study of Brentuximab Vedotin Administered Sequentially and Concurrently With Multi-Agent Chemotherapy as Front-Line Therapy in Patients With CD30-Positive Mature T-Cell and NK-Cell Neoplasms, Including Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. WHO-ICTRP. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01309789	A5 - falscher Studientyp
255	EUCTR2010-020363-21-ES	Protocolo en fase 2/3, abierto, referente a la opción de tratamiento con brentuximab vedotin en pacientes con progresión de linfoma de Hodgkin An open-label, phase 2/3, treatment-option protocol of brentuximab vedotin in patients with progression of Hodgkin lymphoma. WHO-ICTRP. 2010. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020363-21-ES	A5 - falscher Studientyp
256	EUCTR2010-020363-21-FR	An open-label, phase 2/3, treatment-option protocol of brentuximab vedotin in patients with progression of Hodgkin lymphoma. WHO-ICTRP. 2010. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020363-21-FR	A5 - falscher Studientyp
257	EUCTR2010-019932-11-FR	Treatment with SGN-35 in patients with CD30-positive hematologic malignancies who have previously participated in an SGN-35 study. WHO-ICTRP. 2010. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019932-11-FR	A5 - falscher Studientyp
258	NCT01060904	A Phase 1 Dose-Escalation Safety Study of Brentuximab Vedotin in Combination With Multi-Agent Chemotherapy as Frontline Therapy in Patients With Hodgkin Lymphoma. WHO-ICTRP. 2010. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01060904	A5 - falscher Studientyp

259	NCT01026233	An Intensive QT/QTc Study to Investigate the Effects of SGN-35 (Brentuximab Vedotin) on Cardiac Ventricular Repolarization in Patients With CD30-Positive Malignancies. WHO-ICTRP. 2009. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01026233	A5 - falscher Studientyp
260	NCT01026415	An Open-Label Clinical Pharmacology Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With CD30-Positive Hematologic Malignancies: CYP3A4 Drug-Drug Interactions, Excretion, and Special Populations. WHO-ICTRP. 2009. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01026415	A1 - falsche Patientenpopulation
261	NCT00947856	Treatment With SGN-35 in Patients With CD30-positive Hematologic Malignancies Who Have Previously Participated in an SGN-35 Study. WHO-ICTRP. 2009. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00947856	A5 - falscher Studientyp
262	EUCTR2008-006034-10-BE	A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma (HL). WHO-ICTRP. 2008. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006034-10-BE	A5 - falscher Studientyp
263	EUCTR2008-006035-12-DE	A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL). WHO-ICTRP. 2008. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006035-12-DE	A5 - falscher Studientyp
264	EUCTR2008-006034-10-DE	A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma (HL). WHO-ICTRP. 2008. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006034-10-DE	A5 - falscher Studientyp
265	EUCTR2008-006035-12-BE	A Phase 2 study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL). WHO-ICTRP. 2008. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006035-12-BE	A5 - falscher Studientyp
266	NCT00649584	A Phase I Dose Escalation Study of Weekly SGN-35 Monotherapy and in Combination With Gemcitabine in Patients With Relapsed/Refractory CD30-positive Hematologic Malignancies. WHO-ICTRP. 2008. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00649584	A5 - falscher Studientyp

267	NCT00430846	A Phase I Dose Escalation Study of SGN-35 in Patients With Relapsed/Refractory CD30-Positive Hematologic Malignancies.. WHO-ICTRP. 2007. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00430846	A5 - falscher Studientyp
EU clinical trials register			
268	2012-004128-39	A Phase 4, Open-label, Single-Arm Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004128-39	A5 - falscher Studientyp
269	2013-000232-10	A Single-arm Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma Who Are Not Suitable for Stem Cell Transplantation or Multiagent Chemotherapy. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000232-10	A5 - falscher Studientyp
270	2010-024215-14	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of brentuximab vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024215-14	A1 - falsche Patientenpopulation
271	2011-001240-29	A Phase 1/2 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma . EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001240-29	A5 - falscher Studientyp
272	2012-002751-42	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. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002751-42	A1 - falsche Patientenpopulation
273	2010-020363-21	An open-label, phase 2/3, treatment-option protocol of brentuximab vedotin in patients with progression of Hodgkin lymphoma. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020363-21	A5 - falscher Studientyp
274	2015-001671-51	A RANDOMIZED, OPEN LABEL, PHASE 2 STUDY OF RITUXIMAB AND BENDAMUSTINE WITH OR WITHOUT BRENTUXIMAB VEDOTIN FOR RELAPSED OR REFRACTORY CD30-POSITIVE DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA . EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001671-51	A1 - falsche Patientenpopulation

275	2014-002722-13	Phase I/II feasibility study of Brentuximab Vedotin in refractory / relapsed Hodgkin lymphoma patients who are treated by chemotherapy (ICE) in second line and eligible for autologous transplantation. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002722-13	A5 - falscher Studientyp
276	2015-003286-28	A Phase I/ II Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Nivolumab in Combination with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed Refractory Non Hodgkin Lymphomas with CD30 Expression. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003286-28	A5 - falscher Studientyp
277	2012-000735-27	A phase II study of SGN-35 (brentuximab vedotin) of patients with relapsed or refractory Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL). EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000735-27	A5 - falscher Studientyp
278	2013-003505-26	A “window of opportunity” trial with Brentuximab Vedotin and Imatinib in patients with relapsed or refractory ALK+ anaplastic large cell lymphoma or patients ineligible for chemotherapy . EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003505-26	A5 - falscher Studientyp
279	2013-000182-37	BRENTUXIMAB VEDOTIN ASSOCIATED WITH CHEMOTHERAPY IN UNTREATED PATIENTS WITH STAGE I/II UNFAVOURABLE HODGKIN LYMPHOMA - A RANDOMIZED PHASE II LYSA-FIL-EORTC INTERGROUP STUDY. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000182-37	A2 - falsche Intervention
280	2013-003990-89	Brentuximab vedotin or B-CAP in the treatment of older patients with newly diagnosed classical Hodgkin Lymphoma – a GHSG-NLG Intergroup Phase II trial –. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003990-89	A5 - falscher Studientyp
281	2012-000214-11	BREVITY: A phase II study of brentuximab vedotin using a response adapted design in patients with Hodgkin lymphoma unsuitable for chemotherapy due to age, frailty or co-morbidity. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000214-11	A5 - falscher Studientyp
282	2012-002012-46	A pilot phase II study to assess the efficacy of Brentuximab Vedotin administered sequentially with ABVD chemotherapy in patients with untreated Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002012-46	A5 - falscher Studientyp

283	2014-000835-17	PHASE I-II CLINICAL TRIAL FOR THE EVALUATION OF THE ROLE OF BRENTUXIMAB VEDOTIN PLUS ETOPOSIDE, SOLUMODERIN, HIGH DOSE ARA-C AND CIS-PLATIN IN THE TRANSPLANT AND POST-TRANSPLANT MANAGEMENT FOR PATI.... EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000835-17	A5 - falscher Studientyp
284	2011-005450-60	A Randomized, Open-label, Phase 3 Trial of A+AVD Versus ABVD as Frontline Therapy in Patients With Advanced Classical Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005450-60	A2 - falsche Intervention
285	2012-003097-45	Phase I/II feasibility study combining Brentuximab Vedotin (Adcetris) with second line salvage chemotherapy (DHAP) in Hodgkin lymphoma patients refractory to first line chemotherapy or in first rel.... EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003097-45	A5 - falscher Studientyp
286	2013-003934-33	A pilot phase II study with BRENTUXIMAB VEDOTIN as pre-ASCT induction therapy in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma patients non responding to IGEV salvage treatment.. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003934-33	A5 - falscher Studientyp
287	2014-004482-24	A Phase II clinical trial of MK-3475 (pembrolizumab) in subjects with relapsed or refractory (R/R) classical Hodgkin Lymphoma (cHL). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004482-24	A2 - falsche Intervention
288	2008-006035-12	A Phase 2 study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL). EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006035-12	A5 - falscher Studientyp
289	2010-019932-11	Treatment with SGN-35 in patients with CD30-positive hematologic malignancies who have previously participated in an SGN-35 study. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019932-11	A5 - falscher Studientyp
290	2014-004036-19	GHSB-AFM13 An open-label, randomized, multicenter phase II trial with AFM13 in patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004036-19	A2 - falsche Intervention
291	2014-001509-42	Non-Comparative, Multi-Cohort, Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Subjects. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001509-42	A2 - falsche Intervention

292	2008-006034-10	A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma (HL). EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006034-10	A5 - falscher Studientyp
293	2013-000256-18	A single-arm, open label, multi-center phase II study investigating oral everolimus tablets with dose titration in pediatric patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000256-18	A5 - falscher Studientyp
294	2014-005341-44	Molecular-biological tumor profiling for drug treatment selection in patients with advanced and refractory carcinoma. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005341-44	A5 - falscher Studientyp
295	2014-001361-28	A Phase Ib/II study evaluating the safety, tolerability and anti-tumor activity of polatuzumab vedotin (DCDS4501A) in combination with rituximab (R) or obinutuzumab (G) plus bendamustine (B) in rel... EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001361-28	A2 - falsche Intervention
296	2011-004377-84	A randomized, open-label, multicenter, phase II trial evaluating the safety and activity of pinatuzumab vedotin (DCDT2980S) in combination with rituximab or polatuzumab vedotin (DCDS4501A) in combi... EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004377-84	A2 - falsche Intervention
297	2015-001999-22	A PHASE Ib/II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF OBINUTUZUMAB IN COMBINATION WITH POLATUZUMAB VEDOTIN AND LENALIDOMIDE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR OR DIFFUSE LARGE B... EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001999-22	A2 - falsche Intervention
298	2011-005082-21	Targeted BEACOPP variants in patients with newly diagnosed advanced classical Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005082-21	A2 - falsche Intervention
299	2014-005130-55	HD21 for advanced stages: Treatment optimization trial in the first-line treatment of advanced stage Hodgkin lymphoma; comparison of 6 cycles of escalated BEACOPP with 6 cycles of BrECADD.. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005130-55	A2 - falsche Intervention

300	2015-003693-33	A Randomized Multicenter Pivotal Study of CDX-011 (CR011-vcMMAE) in Patients with Metastatic, GPNMB Over-Expressing, Triple-Negative Breast Cancer. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003693-33	A2 - falsche Intervention
PharmNet.Bund			
301	2014-005130-55 - 263601	HD21 for advanced stages: Treatment optimization trial in the first-line treatment of advanced stage Hodgkin lymphoma; comparison of 6 cycles of escalated BEACOPP with 6 cycles of BrECADD.. PharmNet.Bund. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 - falsche Intervention
302	2015-003693-33 - 260601	A Randomized Multicenter Pivotal Study of CDX-011 (CR011-vcMMAE) in Patients with Metastatic, GPNMB Over-Expressing, Triple-Negative Breast Cancer. PharmNet.Bund. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 - falsche Intervention
303	2014-001361-28 - 254001	A Phase Ib/II study evaluating the safety, tolerability and anti-tumor activity of polatuzumab vedotin (DCDS4501A) in combination with rituximab (R) or obinutuzumab (G) plus bendamustine (B) in relapsed or refractory follicular or diffuse large B-cell lymphoma. PharmNet.Bund. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 - falsche Intervention
304	2014-004482-24 - 243001	A Phase II clinical trial of MK-3475 (pembrolizumab) in subjects with relapsed or refractory (R/R) classical Hodgkin Lymphoma (cHL) - Phase-II-Studie zu MK-3475 (Pembrolizumab) bei Patienten mit einem rezidierten oder therapierefraktären klassischen Hodgkin-Lymphom. PharmNet.Bund. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 - falsche Intervention
305	2013-003990-89 - 232401	Brentuximab vedotin or B-CAP in the treatment of older patients with newly diagnosed classical Hodgkin Lymphoma - a GHSG-NLG Intergroup Phase II trial - - Brentuximab vedotin oder B-CAP in der Behandlung älterer Patienten mit Erstdiagnose eines klassischen Hodgkin Lymphoms- Eine GHSG-NLG Phase II-Studie. PharmNet.Bund. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 - falscher Studientyp

306	2014-004036-19 - 230701	GHSG-AFM13 An open-label, randomized, multicenter phase II trial with AFM13 in patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma - GHSG-AFM13 Eine offene, randomisierte, multizentrische Phase II Studie mit AFM13 bei Patienten mit rezidiviertem oder therapieresistentem Hodgkin Lymphom. PharmNet.Bund. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 - falsche Intervention
307	2014-001509-42 - 216701	Non-Comparative, Multi-Cohort, Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in classical Hodgkin Lymphoma (cHL) Subjects after Failure of Autologous Stem Cell Transplant (ASCT). PharmNet.Bund. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 - falsche Intervention
308	2013-000232-10 - 198201	A Single-arm Study of Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma Who Are Not Suitable for Stem Cell Transplantation or Multiagent Chemotherapy - Eine einarmige Studie für Brentuximab Vedotin bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom, die nicht für Stammzelltransplantation oder Kombinations-Chemotherapie geeignet sind. PharmNet.Bund. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 - falscher Studientyp
309	2010-020363-21 - 193601	An open-label, treatment-option protocol of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma, systemic anaplastic large cell lymphoma, or CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma. PharmNet.Bund. 2010. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 - falscher Studientyp
310	2012-002751-42 - 178101	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. PharmNet.Bund. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 - falsche Patientenpopulation
311	2011-004377-84 - 173601	A randomized, open-label, multicenter, phase II trial evaluating the safety and activity of pinatuzumab vedotin (DCDT2980S) in combination with rituximab or polatuzumab vedotin (DCDS4501A) in combination with rituximab and a non-randomized phase Ib/II evaluation of polatuzumab vedotin in combination with obinutuzumab in patients with relapsed or refractory B-cell Non Hodgkin's Lymphoma.. PharmNet.Bund. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 - falsche Intervention

312	2010-024215-14 - 161301	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of brentuximab vedotin (SGN-35) Versus Physician's Choice (Methotrexate or Bexarotene) in Patients With CD30-Positive Cutaneous T-Cell Lymphoma. PharmNet.Bund. 2010. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 - falsche Patientenpopulation
313	2011-005082-21 - 159901	Targeted BEACOPP variants in patients with newly diagnosed advanced classical Hodgkin Lymphoma - Targeted BEACOPP Varianten für Patienten mit Erstdiagnose eines fortgeschrittenen klassischen Hodgkin Lymphoms. PharmNet.Bund. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 - falsche Intervention
314	2011-001240-29 - 146101	A Phase 1/2 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. PharmNet.Bund. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 - falscher Studientyp
315	2008-006035-12 - 77601	A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL). PharmNet.Bund. 2008. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 - falscher Studientyp
316	2008-006034-10 - 77701	A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma (HL). PharmNet.Bund. 2008. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 - falscher Studientyp
<p>* Kurzbezeichnung der Ein- und Ausschlussgründe gemäß Abschnitt 4.2.2, Tabelle 4-1 a: Die Suche in WHO ICTRP ergab zwei Treffer zur AETHERA-Studie, die beide auf denselben Eintrag verweisen. Da die Studie zur Nutzenbewertung verwendet wird, wird an dieser Stelle keiner der beiden Einträge referenziert.</p>			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-69 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-69 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-69: Studiendesign und -methodik der AETHERA-Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Studienziel</u> Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) unter Brentuximab Vedotin (SGN-35) und Best Supportive Care (BSC) im Vergleich zu Placebo und BSC.</p> <p><u>Sekundäre Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen den zwei Behandlungsarmen • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Brentuximab Vedotin im Vergleich zu Placebo • Bestimmung der Inzidenz von anti-therapeutischen Antikörpern (ATA) <p><u>Weitere Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (medical resource utilization, MRU) und Erhebung der Lebensqualität mittels des Fragebogens EQ-5D (European Quality of Life Scale 5-Dimensions). <p><u>Statistische Hypothesen</u> Die primäre statistische Hypothese kann als der Risikoquotient (hazard ratio, HR) $\lambda_{\text{SGN-35}} / \lambda_{\text{Placebo}}$ ausgedrückt werden, wobei $\lambda_{\text{SGN-35}}$ das Risiko für eine Progression im SGN35-Studienarm darstellt und λ_{Placebo} das Risiko einer Progression im Placebo-Arm. Eine $\text{HR} < 1$ bedeutet, dass die Dauer des progressionsfreien Überlebens für Patienten im SGN35-Studienarm im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm verlängert ist. Die Nullhypothese bzw. alternative Hypothese lautet entsprechend: $H_0 = \lambda_{\text{SGN-35}} / \lambda_{\text{Placebo}} \geq 1$ $H_A = \lambda_{\text{SGN-35}} / \lambda_{\text{Placebo}} < 1$ Die statistischen Hypothesen für das Gesamtüberleben (OS) entsprechen denen für das PFS.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Studie SGN35-005 (AETHERA) ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Zulassungsstudie der Phase III im Parallelgruppendesign mit den zwei Behandlungsarmen Brentuximab Vedotin+BSC und Placebo+BSC. Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Im Verlauf der Studie waren insgesamt sieben Änderungen des originären Studienprotokolls vom 21.04.2009 notwendig geworden.</p> <p>Die wichtigsten Modifikationen sind nachfolgend dargestellt. Dabei ist zu beachten, dass der erste Patient am 06.04.2010 in die Studie aufgenommen bzw. randomisiert wurde. Da die Einführung des Amendments 1 am 21.10.2009 noch vor diesem Zeitpunkt lag, stellen diese Modifikationen keine Änderungen der Methodik nach Studienbeginn im eigentlichen Sinne dar.</p> <p><u>Studienprotokoll-Version: Amendment 1 vom 21.10.2009:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unabhängige Beurteilung des primären Endpunktes PFS durch ein unabhängiges Prüfkomitee (independent review facility, IRF) • Einführung des Stratifizierungsfaktors: Bestes klinisches Ansprechen auf eine vorangegangene Salvage-Chemotherapie (anhand Prüfarztbeurteilung) mit der Zielstellung, Patienten mit unterschiedlichem klinischen Ansprechen auf diese gleich zwischen den zwei Behandlungsarmen zu verteilen. • Entfernung des Stratifizierungsfaktors: Scan-Status der Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) nach Ende der Salvage-Chemotherapie und vor autologer Stammzelltransplantation (ASCT; Einzelheiten siehe Item 8b). • Festlegung, dass nur erwachsene Patienten im Alter von 18 Jahren und älter in die Studie eingeschlossen werden. Begründung: Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren stellen nur einen geringen Teil der Studienpopulation dar. • Aufnahme des folgenden Ausschlusskriteriums: Patienten, die als bestes klinisches Ansprechen auf die Salvage-Chemotherapie unmittelbar vor der ASCT eine progressive Erkrankung (progressive disease, PD) erzielt haben, um keine Patienten mit aktuell fortschreitender Erkrankung einzuschließen. • Spezifizierung des Terms Krankheitsprogression im Rahmen der Berichtspflicht von AE • Festlegung der Durchführung einer höheren Anzahl von Computertomographie (CT)-Scans als a priori geplant, um den primären Endpunkt PFS besser beurteilen zu können. Die CT-Scans wurden zu Studienbeginn und in den Monaten 3, 6, 9, 12 und 24 nach der ersten Dosis der Studienbehandlung durchgeführt. • Für die Beurteilung der Lymphomprogression und des primären Endpunktes PFS wurden die aktualisierten Kriterien des Ansprechens maligner Lymphome auf die Behandlung (22) angewendet. <p>Erhöhung des Stichprobenumfangs auf 322 Patienten, um bei ungefähr 202 Ereignissen (Progressionen oder Tod jedweder Ursache) eine Hazard Ratio</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von 0,667 nachzuweisen, was einem 6-monatigen Anstieg des medianen PFS entspricht.</p> <p><u>Studienprotokoll-Version: Amendment 2 vom 16.08.2010:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme eines zusätzlichen Studienziels und zweier zusätzlicher Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Studienziel:</u> Beurteilung der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (medical resource utilization, MRU) und Ermittlung von Nutzwerten anhand des Fragebogens EQ-5D ○ <u>Endpunkte:</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Inanspruchnahme medizinischer Leistungen gemessen als Anzahl der Arztkontakte 2. Messung der Lebensqualität anhand des EQ-5D-Fragebogens <p>Begründung: Durchführung von explorativen Analysen im Rahmen der Versorgungsforschung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einführung des EQ-5D-Fragebogens und Einführung der Datenerhebung zur MRU. • Spezifizierung der Definition von Hochrisikopatienten: Patienten, welche die geplante Erstlinientherapie aus anderweitigen Gründen als einer Krankheitsprogression abbrechen, gelten nicht als Hochrisikopatienten. • Spezifizierung des Einschlusskriteriums Patientenpopulation: Patienten mit histologisch gesichertem, klassischem Hodgkin Lymphom (HL) werden eingeschlossen. Begründung: Klarstellung, dass Patienten mit einem nodulären lymphozytenprädominanten Hodgkin Lymphom (NLPHL), welches einen seltenen Subtyp des HL darstellt, ausgeschlossen werden. • Dosismodifikation: Neu in die Studie aufgenommene Patienten mit peripherer Neuropathie vom Grad 2 erhalten die reduzierte Dosis von 1,2 mg/kg. Begründung: Verbesserung der Patientensicherheit • Dosismodifikation:¹⁸ Behandlungsunterbrechung bei Patienten mit therapiebedingter Neuropathie vom Grad 2, bis sich die Toxizität auf ≤ Grad 1 oder auf den Ausgangswert bei Studienbeginn verbessert hat; anschließende Wiederaufnahme der Therapie mit Dosisreduktion auf 1,2 mg/kg. Begründung: Minimierung des Risikos für eine Verschlechterung bzw. das zusätzliche Auftreten von Neuropathie-Ereignissen. • Verlängerung des Follow-up-Zeitraums über 30 Tage hinaus bei peripherer Neuropathie und anderen AE von besonderem Interesse für eine bessere Charakterisierung von behandlungsbezogenen Ereignissen.

¹⁸ Bei der Anfertigung von Amendment 5 erfolgte ein Übertragungsfehler der Dosismodifikation. Die Löschung der Therapieempfehlung beim Auftreten einer zweiten Neuropathie wurde nicht adäquat von Amendment 4 auf Amendment 5 übertragen. Dieser Übertragungsfehler wird in Amendment 6 und 7 fortgeführt. Im Abschlussbericht ist diese Löschung korrekt übertragen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Studienprotokoll-Version: Amendment 3 vom 03.10.2011:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ergänzung des Ausschlusskriteriums bekannte Hirn-/Hirnhaut-erkrankung um Patienten mit progredienter multifokaler Leukenzephalopathie (PML) in der Vorgeschichte. Begründung: Keine Behandlung von Patienten mit PML-Vorgeschichte mit Brentuximab Vedotin <p><u>Studienprotokoll-Version: Amendment 4 vom 29.11.2011:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Spezifizierung der CT-Durchführung. Bei Fehlen einer Krankheitsprogression nach 24 Monaten wird eine CT-Durchführung entsprechend bester klinischer Praxis erwartet. Es soll der bestmögliche Einsatz erbracht werden, diese entsprechend des klinischen Standards erhobenen CT-Aufnahmen dem IRF zu übermitteln. Bei Patienten, welche die Therapie vor den (gemäß Studienprotokoll) geplanten 16 Behandlungszyklen aus anderweitigen Gründen als einer Krankheitsprogression abbrechen, erfolgt eine regelmäßige dreimonatliche Visite im Rahmen der Langzeitbeobachtung. Diese umfasst alle notwendigen Untersuchungen, wie z. B. Lymphombeurteilungen, die Durchführung von CT-Scans, usw. Begründung: Spezifizierung des Umfangs der Erhebungen <p><u>Studienprotokoll-Version: Amendment 5 vom 07.06.2012¹⁹:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Modifikation der Vorgehensweise bei der Entblindung in Notfallsituationen dahingehend, dass Prüfarzten die Möglichkeit des unmittelbaren Erhalts von Informationen über die Behandlungszuteilung via IWRS (interactive web response system) eingeräumt wird, ohne den Studiensponsor vorher kontaktieren zu müssen. <p><u>Studienprotokoll-Version: Amendment 6 vom 13.12.2013:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Festlegung, dass die primäre Wirksamkeitsanalyse durchgeführt wird, wenn alle geplanten radiologischen Beurteilungen der Krankheitsprogression abgeschlossen sind. Zu diesem Zeitpunkt würden ungefähr 161 Ereignisse erforderlich sein, um eine Hazard Ratio von 0,667 mit Hilfe des Log-Rank-Tests bei einer Power von 73% und einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 zu berechnen. Vorausgegangen war die aufgrund der Analyse von gepoolten PFS-Daten getroffene Einschätzung des Studiensponsors, dass die ursprünglich geplanten 202 Ereignisse im Rahmen der Studie mit großer Wahrscheinlichkeit nicht beobachtet werden. <p><u>Studienprotokoll-Version: Amendment 7 vom 30.09.2015:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Die Feststellung von: Initiierung alternativer Behandlungsformen für Lymphome, Überleben, Krankheitsstatus sowie die Beurteilung unerwünschter Ereignisse, peripherer Neuropathie und sekundärer Neoplasien können durch Telefonanruf anstelle eines

¹⁹ Bei der Anfertigung von Amendment 5 erfolgte ein Übertragungsfehler bei den Stratifizierungsfaktoren: Die Löschung des Stratifikationsfaktors PET wurde nicht adäquat von Amendment 4 auf Amendment 5 übertragen. Dieser Übertragungsfehler wird in Amendment 6 und 7 fortgeführt. Tatsächlich wird im Abschlussbericht keine Stratifikation hinsichtlich dieses Faktors vorgenommen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Klinikbesuchs erfolgen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression wird nicht länger durch IRF erhoben • Die Studie wird erwartungsgemäß 10 Jahre nachdem der erste Patient mit der Studienmedikation begonnen hat geschlossen • Gewisse andere unerwünschte Ereignisse (d.h. periphere Neuropathie und sekundäre Malignität) können bis zur vollständigen Rückbildung, zur Rückbildung auf Baseline-Niveau oder Studienende nachverfolgt werden • Ein Überblick der 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8- und 10-Jahresraten für das Gesamtüberleben werden zur Verfügung gestellt sobald diese verfügbar sind
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patientenalter: 18 Jahre und älter 2. Patienten mit einem HL, die in den vorausgegangenen 30-45 Tagen eine ASCT erhalten haben 3. Patienten mit histologisch gesichertem klassischen HL, ausgeschlossen eines nodulären lymphozytenprädominanten Hodgkin Lymphoms (NLPHL) 4. Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein Rezidiv oder eine Progression nach ASCT, ersichtlich aus mindestens einem der folgenden Kriterien (Patienten, welche die geplante Erstlinientherapie aus anderweitigen Gründen als einer Krankheitsprogression abbrechen, gelten nicht als Hochrisikopatienten): <ul style="list-style-type: none"> • HL refraktär gegenüber der vorhergehenden Therapie (definiert als Patienten, bei denen es nach einer Standard-Erstlinien-Chemotherapie oder kombinierten Chemo-Strahlentherapie zu einer Progression kam oder keine Komplettremission erzielt wurde) • HL-Rezidiv oder -Progression < 12 Monaten nach dem Ende der vorhergehenden Therapie • Extranodalbefall zum Zeitpunkt des Rezidivs vor der ASCT (einschließlich extranodaler Ausbreitung nodaler Neoplasie in benachbarte lebenswichtige Organe) 5. Allgemeinzustand nach ECOG 0 oder 1 6. Erforderliche Baseline-Laborwerte: <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1.000/\mu\text{l}$ • Thrombozyten $\geq 50.000/\mu\text{l}$ (ohne Unterstützung) • Bilirubin $\leq 1,5$-fache der oberen Normgrenze (ULN) oder ≤ 3-fache der ULN bei Patienten mit Morbus (Gilbert-) Meulengracht • Serumkreatinin $\leq 1,5$-fache der ULN • Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) $\leq 2,5$-fache der ULN 7. Gebärfähige Frauen müssen einen negativen Serum- oder Urin-β-hCG Schwangerschaftstest innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis Brentuximab Vedotin vorweisen. Nicht-gebärfähige Frauen werden definiert als Frauen, welche länger als ein Jahr in der Menopause sind oder welche eine bilaterale Tubenligatur oder Hysterektomie hatten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8. Gebärfähige Frauen und Männer mit gebärfähigen Partnern müssen eine Einverständniserklärung abgeben, eine effektive kontrazeptive Methode während der Studiendauer und für 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation anzuwenden.</p> <p>9. Eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters muss vorliegen.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u> Patienten, welche folgende Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorausgegangene Behandlung mit Brentuximab Vedotin 2. Vorausgegangene allogene Transplantation 3. Patienten, die als bestes klinisches Ansprechen auf die Salvage-Chemotherapie unmittelbar vor der ASCT eine progressive Erkrankung (PD) erzielt haben. 4. Vorgeschichte einer weiteren, primären Malignität, insofern diese nicht seit mindestens 3 Jahren in Remission ist. Von dieser 3-Jahresgrenze sind die Folgenden ausgeschlossen: <ul style="list-style-type: none"> • nicht-melanomartiger Hautkrebs, • vollständig exzidiertes Melanom in situ (Stadium 0), • kurativ behandeltes lokalisiertes Prostatakarzinom, • Biopsiebefund eines Zervixkarzinoms in situ und • PAP-Abstrich mit Befund einer squamösen intraepithelialen Läsion. 5. Bekannte Hirn-/Hirnhauterkrankung einschließlich progredienter multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) in der Vorgeschichte 6. Aktive Infektion (Grad 3 oder höher) innerhalb einer Woche vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation 7. Erhalt einer Therapie nach ASCT oder gegenwärtige Einnahme von anderen systemisch anti-neoplastischen oder sich in der Entwicklung befindlichen Medikamenten 8. Schwangere oder stillende Frauen 9. Patienten mit bekannter Hypersensitivität gegenüber einem der Zusatz- oder Hilfsstoffe in der Medikamentenzusammensetzung 10. Patienten mit Demenz oder geändertem mentalen Status, welcher das Verständnis und die Wiedergabe der Einverständniserklärung beeinträchtigen kann.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die multizentrische Studie wurde international insgesamt an 78 Studienzentren in den USA, in Ost- und Westeuropa sowie in Russland durchgeführt.</p> <p>USA: 28 Studienzentren EU, Russland und Serbien: 50 Studienzentren</p> <p>Insgesamt wurden 135 (41 %) Patienten aus den USA und 194 Patienten (59 %) aus der EU, Russland und Serbien in die Studie aufgenommen.</p> <p>EU-Länder: Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Italien, Polen, Rumänien, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn und Vereinigtes Königreich.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Patienten in der Brentuximab Vedotin- und BSC-Gruppe erhielten 1,8 mg/kg Brentuximab Vedotin und Patienten in der Placebo- und BSC-Gruppe erhielten ein Placebo am ersten Tag eines jeden 21-Tage-Zyklus als ca. 30-minütige intravenöse Infusion, die ambulant durchgeführt wurde. Zu beachten war, dass die Studienbehandlung nicht als intravenöse Push- bzw. Bolus-Injektion verabreicht werden durfte.</p> <p>Gemäß der Studienprotokoll-Version Amendment 2 wurde bei neu in die Studie aufgenommenen Patienten mit peripherer Neuropathie vom Grad 2 die Dosis der Studienbehandlung auf 1,2 mg/kg reduziert.</p> <p>Die verabreichte Dosis wurde anhand des Gewichts der Patienten bei Studienbeginn berechnet. Die Dosis wurde angepasst für Patienten, die eine Gewichtsveränderung von $\geq 10\%$ seit Studienbeginn hatten. Die Dosis für Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 100 kg wurde auf der Basis von 100 kg berechnet.</p> <p>Intraindividuelle Dosisanpassungen auf 1,2 mg/kg waren je nach Art und Schwere der Toxizität möglich. Bei Auftreten von therapiebedingter Toxizität im aktuellen Zyklus war eine Verzögerung der nächsten Dosisgabe (neuer Zyklus) von bis zu drei Wochen erlaubt, um eine Patientengenesung zu ermöglichen. Dosisverzögerungen > 3 Wochen waren ohne Einverständnis des Studiensponsors nicht erlaubt. Dosisreduktionen sollten bei therapiebedingter Toxizität nicht re-eskaliert werden.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS), definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Progression oder Tod (unabhängig von der Todesursache).</p> <p>Radiographische Bewertungen (CT-Aufnahmen von Thorax, Abdomen und Becken) wurden gemäß der folgenden Protokoll-spezifischen Zeitpunkte erhoben oder falls eine Progression der Erkrankung vermutet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zu Studienbeginn, in den Monaten 3, 6, 9, 12 und zu Studienende (end of treatment, EoT) sowie in den Monaten 18 und 24. <p>Falls klinisch erforderlich, konnten Biopsien zur Bewertung der HL-Progression durchgeführt werden. Die Ergebnisse wurden in einer Datenbank erfasst und einem unabhängigen Prüfkomitee (independent review facility, IRF) zur Verfügung gestellt.</p> <p>Im Rahmen der Bewertung des primären Endpunktes PFS erfolgte unabhängig die Beurteilung der Lymphomprogression durch das IRF gemäß den überarbeiteten Kriterien des Ansprechens maligner Lymphome (22) anhand der radiographischen Befunde und Ergebnisse der diagnostischen Biopsien (falls vorhanden).</p> <p>Die klinische Bewertung einer Lymphomprogression erfolgte durch den Prüfarzt (investigator, INV) auf Basis der Biopsie, radiographischen und klinischen Lymphombeurteilungen, wobei die Definition für eine progressive Erkrankung (PD) gemäß Cheson et al. 2007 erfolgte (22). Wurde eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) durchgeführt, so waren die Ergebnisse im entsprechend Patientendokumentationsbogen (case report form, CRF) zu dokumentieren.</p> <p><u>Sekundäre Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen den zwei Behandlungsarmen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Der sekundäre Endpunkt ist das Gesamtüberleben, definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod (unabhängig von der Todesursache). Alle randomisierten Patienten wurden hinsichtlich des Gesamtüberlebens alle 3 Monate bis Monat 24 erfasst sowie anschließend alle 6 Monate (\pm 2 Wochen) bis zum Studienende nachverfolgt. Die Erfassung der Informationen im Fall von Patienten mit einer Progression der Erkrankung konnte via Telefonanruf erfolgen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Brentuximab Vedotin im Vergleich zu Placebo <p>AE (Art, Häufigkeit, Schweregrad, Einstufung als schwerwiegend und Zusammenhang mit der Studienmedikation); Erfassung kontinuierlich von Screening bis EoT</p> <p>Abnorme Laborbefunde; Erfassung bei Screening, an jeder planmäßigen Visite, EoT; Thyroidhormone und HbA_{1c} wurden bei Screening und EoT erfasst.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der Inzidenz von anti-therapeutischen Antikörpern (ATA) Erfassung zum Zyklus 1, 2, 4, 8, 12, 16 und EoT <p><u>Weitere Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (MRU) und Erhebung der Lebensqualität mittels des Fragebogens EQ-5D <p>Ressourcenverbrauch: MRU gemessen als Anzahl an Arztkontakten sowie Ausfalltage von Patienten und Pflegepersonen; Erfassung zu jeder planmäßigen Visite, EoT, Monat 15, 18, 21, 24 via Telefon oder in der Klinik</p> <p>Erhebung der Lebensqualität (Quality of Life, QoL) und Ermittlung von Nutzwerten mittels des EQ-5D-Fragebogens; Erfassung zu jeder planmäßigen Visite, EoT, Monat 15, 18, 21, 24 via Telefon oder in der Klinik</p> <p>Beurteilung klinischer Laboruntersuchungen</p> <p>Proben wurden entnommen und zur Evaluierung an zentrale und lokale Labore geschickt. Die Beurteilung in lokalen Laboren umfassten institutionelle Standardmethoden zur Bewertung der Sicherheit und Treffen klinischer Entscheidungen. Die folgenden Laborbeurteilungen wurden durch das zentrale Labor zur Bewertung der Sicherheit zu geplanten Zeitpunkten während des Studienverlaufs durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemische Parameter einschließlich Natrium, Chlorid, Kalium, Blut-Harnstoff-Stickstoff (blood urea nitrogen, BUN), Laktat-Dehydrogenase (LDH), Kreatinin, Kalzium, Phosphor, Albumin, Glukose, Gesamtbilirubin, alkalische Phosphatase, ALT, AST und Harnsäure; • Hämatologische Untersuchungen umfassten die folgenden Tests: Anzahl weißer Blutkörperchen, Hämoglobin / Hämatokrit, Thrombozyten, und die Differenzierung in: Neutrophile, Lymphocyten, Monozyten, Eosinophile und Basophile; • Hämoglobin A_{1c} (Hb A_{1c}); • Schilddrüsen-Parameter, inklusive Trijodthyronin (T3), Thyroxin (T4), und Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Beurteilungen der Pharmakokinetik und Immunogenität</p> <p>Serum- und Plasmaproben zur Beurteilung der Pharmakokinetik (PK) und Immunogenität (ATA) wurden wie folgt erhoben und wie folgt spezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1; Tag 1; vor Gabe der Dosis; innerhalb von 24 Std.; zu Beginn der Infusion; • Zyklen 2, 4, 8, 12, 16 und EoT; Tag 1; vor Gabe der Dosis; innerhalb von 8 Std.; zu Beginn der Infusion; <p>Serum-Proben wurden ebenso bezüglich potenziell pharmakodynamischer (PD) Biomarker, wie des Thymus- und Aktivität-regulierenden Chemokins (TARC), evaluiert. Die PK- und PD-Biomarker werden in einem separaten Bericht präsentiert.</p> <p>Zusätzliche Studienbewertungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Originalgewebe und/oder Gewebe kürzlich zurückliegender diagnostischer Biopsien nach einem Rückfall/einer resistenten Erkrankung wurde zur Bestätigung eines HL und für eine mögliche Bewertung prognostischer Biomarker, einschließlich aber nicht begrenzt auf Tumor-assoziierte Makrophagen, als Schnittbiopsien oder Tumor-Block eingereicht. • Umfassende Patienten-Anamnese, einschließlich einer gründlichen Überprüfung von: <ul style="list-style-type: none"> – aktueller oder früherer Erkrankungen; – Krankheitsstatus nach jeder vor Studieneintritt erfolgten systemischen Therapie; – Ergebnisse früherer erfolgter PET-Scans nach Salvage-Therapie und vor Transplantation (falls vorhanden); – Begleitmedikationen und vorangegangene Therapien, inklusive Strahlentherapie; • Beurteilungen peripherer Neuropathie erfolgte nach folgenden Scores: modifizierter Gesamtneuropathie-Score (modified Total Neuropathy Score, mTNS) und QoL-Fragebogen für Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie (chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN-20) gemäß der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). • Elektrokardiogramm; • ECOG-Performance-Status. <p>Langzeit-Follow-up-Beurteilungen</p> <p>Unabhängig von der Anzahl aktuell erhaltener Behandlungen blieben alle Patienten nach der letzten Dosis der Studienbehandlung für die Bewertung des Follow-ups bis zur Rücknahme der Einverständniserklärung, dem Lost-to-follow-up oder dem Studienende in der Studie.</p> <p>Beurteilungen zu den Langzeit-Follow-up-Visiten umfassten folgendes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwaltung des EQ-5D-Gesundheitsfragebogens (alle 3 Monate bis zum Monat 24); • MRU-Datenerfassung (alle 3 Monate bis zum Monat 24); • Geplante CT-Überwachung (Monate 18 und 24 nach dem Kalender). Nach 24 Monaten ohne Krankheitsprogression wurde der Krankheitsstatus gemäß bester klinischer Praxis mittels CT Methoden erfasst. Es mussten alle Anstrengungen unternommen werden, um jegliche

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>standardisiert erhobenen CT-Scans zur Überprüfung an das begleitende Zentrallabor für bildgebende Verfahren zu übermitteln;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Lymphombeurteilungen; • Patienten, welche die Studiebehandlung vor Beendigung der 16 gemäß Protokoll geplanten Zyklen aus irgendeinem Grund außer einer Krankheitsprogression abbrechen, wurden mit Beginn der nächsten geplanten CT-Untersuchung bis zum Monat 24 alle drei Monate im Rahmen der Langzeit-Follow-up-Visiten beurteilt (diese beinhalteten alle erforderlichen Untersuchungen, d. h. klinische Lymphom-Beurteilungen, CT-Scans, usw.), daraufhin alle sechs Monate bis zum Studienende. • Patienten, die alle 16 gemäß Protokoll geplanten Zyklen durchlaufen hatten, begannen mit den Langzeit-Follow-up-Visiten 12 Monate nach der ersten Studienbehandlung. Eine Visite erfolgte alle 3 Monate bis zum Monat 24, daraufhin alle sechs Monate bis zum Studienende. <p>Alle randomisierten Patienten wurden zudem hinsichtlich des Überlebens und des Krankheitsstatus alle 3 Monate bis Monat 24 nachbeobachtet sowie anschließend alle 6 Monate bis zum Studienende. Informationen bezüglich der Einleitung einer alternativen Behandlungform für das Lymphom wurden ebenfalls erhoben. Biopsien zur Beurteilung der HL-Progression konnten, falls klinisch indiziert, durchgeführt werden. Die Ergebnisse wurden in einer Datenbank erfasst und dem IRF bereitgestellt.</p> <p>Wurde eine Progression der Erkrankung festgestellt, so waren nachfolgende Langzeit-Follow-up-Visiten nicht erforderlich; die Verwaltung des EQ-5D Fragebogens, die Erhebung von MRU-Daten, der Überlebens-/Erkrankungsstatus sowie Informationen bezüglich der Einleitung einer alternativen Lymphombehandlung konnte über einen telefonischen Anruf erfolgen.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Einführung von zwei zusätzlichen Endpunkten mit Studienprotokoll-Version Amendment 2 vom 16.08.2010 zur Erhebung der Lebensqualität (QoL) und Ermittlung von Nutzwerten mittels des EQ-5D-Fragebogens sowie Einführung der Datenerhebung zur Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (MRU) gemessen als Anzahl der Arztkontakte.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><u>Bestimmung der Fallzahl</u></p> <p>Geplanter Einschluss von 322 Patienten (161 je Behandlungsarm)</p> <p>Primärer Endpunkt: PFS nach IRF</p> <p>202 PFS-Ereignisse (Progression oder Tod jedweder Ursache) waren ursprünglich geplant, um mit einem Hazard Ratio (HR) von 0,667 die Überlegenheit von Brentuximab Vedotin und BSC gegenüber Placebo und BSC mit einer Power von 80% und einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5% unter Anwendung eines Log-Rank-Tests statistisch nachzuweisen.</p> <p>Dies entspricht einer Steigerung des medianen PFS-Wertes um 6 Monate zugunsten von Brentuximab Vedotin (18 Monate medianer PFS-Wert für Brentuximab Vedotin und BSC im Vergleich zu 12 Monaten für Placebo und BSC).</p> <p>Durchführung der primären Wirksamkeitsanalyse (Festlegung Amendment 6) nach Abschluss aller geplanten radiologischen Beurteilungen der Krankheitsprogression. Zu diesem Zeitpunkt würden ungefähr 161 Zielereignisse bei einem HR von 0,667 und einem einseitigen Signifikanzniveau</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von $\alpha = 0,025$ mit einer Power von 73% die Überlegenheit von Brentuximab Vedotin und BSC gegenüber Placebo und BSC durch Anwendung eines Log-Rank-Tests nachweisen.</p> <p>Die endgültige Power hängt von der tatsächlich beobachteten Anzahl der Ereignisse zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse ab. Für die Rekrutierungszeit sind 24 Monate vorgesehen (ca. 14 Patienten pro Monat) mit einer 12-monatigen Follow-up-Zeit für die PFS-Bewertung bei einer angenommenen zweijährigen Ausfallrate von 10 %.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><u>Interimsanalyse</u></p> <p>Eine Zwischenanalyse des primären Endpunktes war nach Beobachtung von 50% der für den primären Endpunkt PFS geplanten Ereignisse ($n = 101$ durch das IRF beobachtete Fälle von Progression oder Tod jedweder Ursache) durch eine unabhängige Statistical Reporting Group geplant. Hierbei wurden die für eine Studienabbruchentscheidung kritischen Werte auf Basis der Lan-DeMets Alpha-Spending-Funktion unter Verwendung der O'Brien-Fleming-Methode für einen einseitigen α-Fehler von 0,025 festgelegt.</p> <p>Die Daten für diese Analyse enthielten sämtliche Patientenvisiten bis zum 08.10.2012. Das Independent Data Monitoring Committee (IDMC), welches aus drei erfahrenen Ärzten und einem erfahrenen Biostatistiker bestand, entschied am 07.12.2012, dass die Kriterien für einen Studienabbruch nicht gegeben waren und empfahl deswegen die Fortsetzung der Studie wie geplant.</p> <p>Weiterhin wurde zum Zeitpunkt der Primäranalyse des PFS eine Zwischenanalyse des Gesamtüberlebens durchgeführt. Da sämtliche Patienten die Studienbehandlung zu diesem Zeitpunkt bereits erhalten hatten, ergaben sich keine Konsequenzen für die Patientensicherheit oder die Studiendurchführung auf Basis der Zwischenanalyse des Gesamtüberlebens.</p> <p>Raten für das Gesamtüberleben werden, sobald verfügbar, nach 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 und 10 Jahren zur Verfügung gestellt.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden computergeneriert mittels IWRS (interactive web response system) zufällig zur Brentuximab Vedotin- bzw. Placebo-Gruppe im Verhältnis von 1:1 zugeteilt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Blockrandomisierung erfolgte mittels computergenerierter Randomisierungssequenz in festgelegten Blöcken.</p> <p>Die Randomisierung wurde nach folgenden Faktoren stratifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bestes klinisches Ansprechen gemäß den aktualisierten Kriterien des Ansprechens maligner Lymphome auf die Behandlung (22) auf eine vorangegangene Salvage-Chemotherapie vor ASCT: <ul style="list-style-type: none"> ○ vollständiges Ansprechen (CR) ○ partielles Ansprechen (PR) und ○ Krankheitsstabilisierung (SD) • Krankheitsstatus nach Erstlinientherapie <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliches refraktäres HL refraktär (definiert als Patienten, bei denen kein vollständiges Ansprechen nach Standard-Erstlinien-Chemotherapie oder kombinierter Chemo-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Strahlentherapie erzielt wurde)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ HL-Rezidiv < 12 Monaten nach Ende einer Standard-Erstlinien-Chemotherapie oder kombinierten Chemo-Strahlentherapie ○ rezidiertes HL ≥12 Monaten nach Ende einer Standard-Erstlinien-Chemotherapie oder kombinierten Chemo-Strahlentherapie
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Nach Erteilung des schriftlichen Einverständnisses und Aufnahme in die Screening-Phase wurde jedem Patienten unter Einsatz eines zentralen IWRS eine personenbezogene Patienten-Identifikationsnummer zugeteilt, ohne jedoch die eigentliche Studienbehandlung zu spezifizieren.</p> <p>Die Geheimhaltung bis zur Zuteilung der Medikation war gewährleistet. Eine Offenlegung der Medikationszuordnung war auf Notfälle beschränkt und entsprechend zu dokumentieren.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Die Randomisierungsliste wurde computergeneriert und vom IWRS-Anbieter UBC Clinical Technologies Group erstellt. Die zufällige Gruppenzuteilung wurde durch den IWRS-Anbieter unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren vorgenommen. Dadurch waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Patienten wurden durch Entscheidung der Prüfarzte in die Studie aufgenommen.</p>
11	Verblindung	
11a	<p>Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>Die Studienbehandlung (Brentuximab Vedotin oder Placebo) wurde den Studienzentren in verblindeter Form zur Verfügung gestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Patienten sowie b) Prüfarzte und IRF waren verblindet gegenüber den Interventionen. c) Die statistische Datenauswertung erfolgte nicht verblindet. <p>Zusätzlich wurden folgende Maßnahmen durchgeführt, um die Verblindung des Studienpersonals bzw. Sponsors bezüglich der Behandlungszuteilung aufrechtzuerhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der primäre Endpunkt PFS wurde von einem unabhängigen Zentrallabor via Blindbegutachtung beurteilt. • Für das Studienmonitoring war das IDMC verantwortlich; Begutachtungen für das IDMC wurden von einer unabhängigen Statistical Reporting Group vorgenommen. • Labordaten wie z. B. ATA-Testergebnisse, welche die Studienverblindung hätten beeinträchtigen können, waren für das Studienpersonal bis zur Sperrung der Datenbank nicht verfügbar.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Spezifische Folgetherapien für einzelne progrediente Patienten wurden im Prüfbogen/CRF erfasst, ohne jedoch für das Studienpersonal bis zur Sperrung der Datenbank verfügbar zu sein. • Verblindete Begutachtung der SAE durch die Abteilung Arzneimittelsicherheit des Studiensponsors; ein Drittanbieter war für die unverblindete Einreichung von Zulassungsanträgen gemäß den regionalen Anforderungen verantwortlich. <p><u>Entblindung</u></p> <p>Eine Entblindung vor der Primäranalyse war gemäß Protokoll im Fall der folgenden zwei Situationen zulässig:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Notfallsituationen, in denen die Kenntnis über die Behandlungszuteilung unverzichtbar war. Gemäß Studienprotokoll-Version Amendment 5 war zur Gewährleistung der Patientensicherheit eine Entblindung in Notfallsituationen dahingehend möglich, dass Prüffärzten die Möglichkeit des unmittelbaren Erhalts von Informationen über die Behandlungszuteilung via IWRS eingeräumt wurde, ohne den Studiensponsor vorher kontaktieren zu müssen. Informationen über der Zuteilung einer Studienmedikation durfte zu keiner anderen an der klinischen Studie beteiligten Person weitergegeben werden. Im Fall der Entblindung im Notfall musste die Fa. Seattle Genetics innerhalb von 24 Std. nach Auftreten des Notfalls davon informiert werden. • Progression der Erkrankung: Zum Zeitpunkt einer Erkrankungsprogression konnte die Zuteilung eines Patienten zu einer Behandlungsgruppe auf Nachfrage hin entblindet werden, um die Entscheidung über die nachfolgende Behandlung zu unterstützen. In diesem Fall folgte die formelle Prozedur der Entblindung. Vor einer solchen Entblindung war bei den Patienten jeweils noch eine Radiographie oder Biopsie zum Nachweis der Krankheitsprogression gemäß Cheson et al. (2007) zur Eingabe in die klinische Datenbank erforderlich (22).
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die beiden Studienmedikationen (Brentuximab Vedotin [BV] oder Placebo [PCB]) wurden in derselben Menge als intravenöse Infusion verabreicht.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analyse des primären Zielkriteriums</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben</u></p> <p>Für die Analyse des primären Endpunkts PFS wurde das ITT (Intention to treat)-Analyse-Set herangezogen. Um die Hypothesen der Dauer des PFS zwischen den beiden Behandlungsarmen zu testen, wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test zu einem einseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,025$ durchgeführt. Die Stratifizierungsfaktoren entsprachen denen der Randomisierung (siehe Item 8b).</p> <p>Zur Schätzung der HR und der dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) für den Behandlungseffekt wurde ein stratifiziertes Cox-Regressions-Modell angewandt. Die mediane Dauer des PFS sowie die zugehörigen 95%-KI wurden für 3-Monatsintervalle mit Hilfe der komplementären Log-Log-Transformation-Methode berechnet.</p> <p>Die Prozentwerte von PFS wurden zu verschiedenen Zeitintervallen unter</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verwendung der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.</p> <p>Folgende sekundäre Analysen des PFS wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auswertung basierend auf dem ITT-Analyse-Set und der IRF-Bewertung unter Anwendung eines unstratifizierten Log-Rank-Tests; zur Schätzung der HR und der dazugehörigen 95%-KI für den Behandlungseffekt wurde ein stratifiziertes Cox-Regressions-Modell angewandt. Die Analyse erfolgte gemäß derselben Zensur-/Ereignis-Regeln wie die primäre Analyse des PFS. • Primäre Analyse des PFS anhand des Per Protocol (PP)-Analyse-Set. • Auswertung basierend auf dem ITT-Analyse-Set und der Prüfarztbewertung der Krankheitsprogression sowie denselben Zensur-/Ereignis-Regeln wie in der primären Analyse des PFS. • Auswertung basierend auf dem ITT-Analyse-Set unter Anwendung eines unstratifizierten Log-Rank-Tests, der Prüfarztbewertung der Krankheitsprogression sowie denselben Zensur-/Ereignis-Regeln wie in der primären Analyse des PFS. <p>Folgende weitere Sensitivitätsanalysen des PFS wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auswertung basierend auf dem ITT-Analyse-Set und der IRF-Bewertung unter Anwendung der EMA-Zensierungskriterien; • Auswertung basierend auf dem ITT-Analyse-Set und der IRF-Bewertung mit Korrektur der Zensierungszeitpunkte auf planmäßige Visiten; • Auswertung basierend auf dem ITT-Analyse-Set und der IRF-Bewertung, in der eine nachfolgende neue Antitumorthherapie als Ereignis gewertet wurde; • Auswertung der Krankheitsprogression einschließlich klinischer Progression gemäß Prüfarztbewertung basierend auf dem ITT-Analyse-Set; • Auswertung der Krankheitsprogression gemäß Prüfarztbewertung unter Anwendung der EMA-Zensierungskriterien basierend auf dem ITT-Analyse-Set; • Auswertung basierend auf dem ITT-Analyse-Set und der Prüfarztbewertung der Krankheitsprogression, in welcher die nachfolgende Antitumorthherapie als Ereignis gewertet wurde; <p>Analyse der sekundären Zielkriterien</p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p>Folgende Analysen des Gesamtüberlebens wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auswertung basierend auf dem ITT-Analyse-Set unter Anwendung eines stratifizierten Log-Rank-Tests. Die Stratifizierungsfaktoren entsprachen hierbei denen der Randomisierung. Zur Schätzung der Hazard Ratio und der dazugehörigen 95%-KI für den Behandlungseffekt wurde ein stratifiziertes Cox-Regressions-Modell angewandt. • Auswertung basierend auf dem ITT-Analyse-Set unter Anwendung eines unstratifizierten Log-Rank-Tests. Zur Schätzung des Hazard Ratio und der dazugehörigen 95%-KI für den Behandlungseffekt wurde ein unstratifiziertes Cox-Regressions-Modell angewandt.

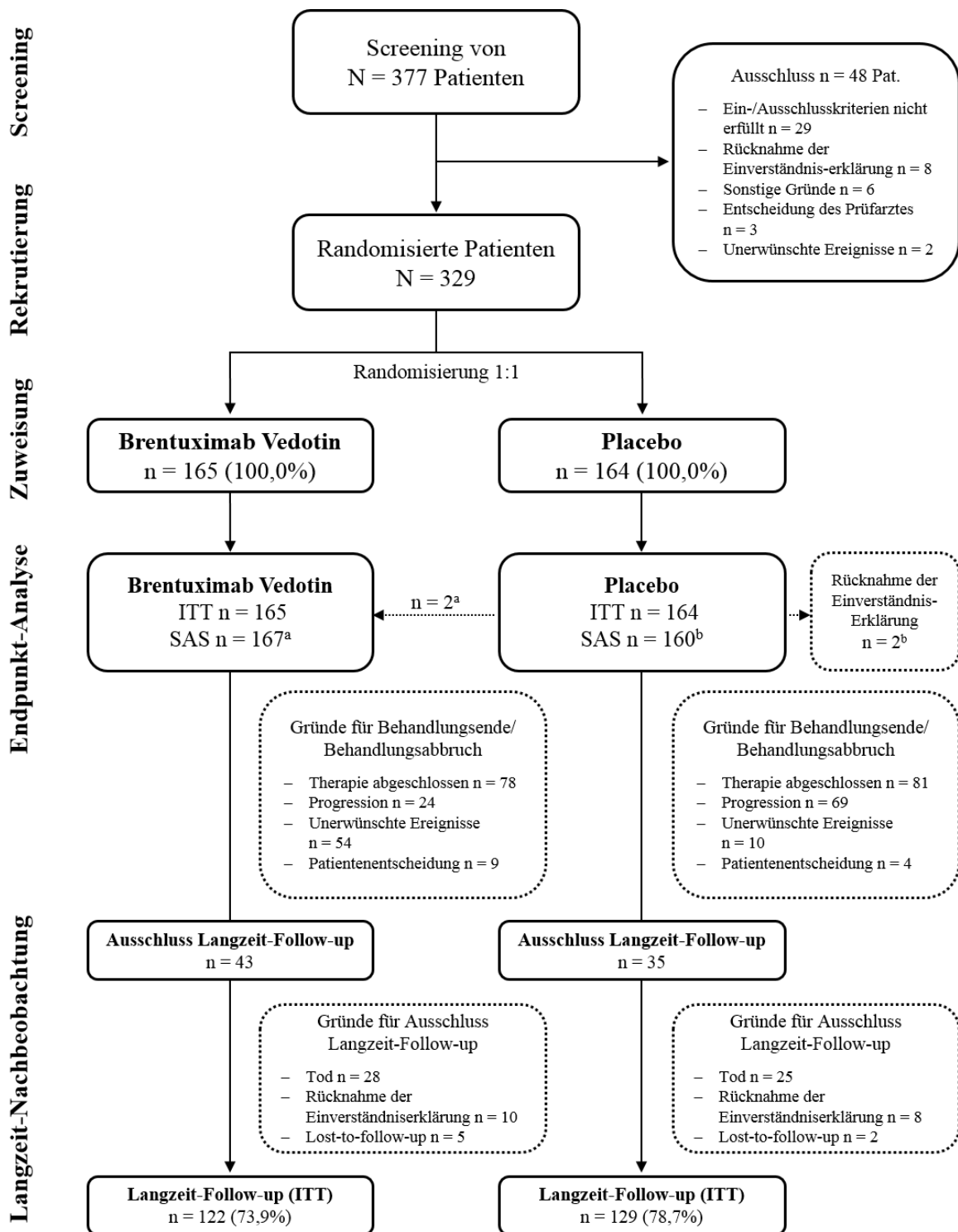
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Auswertung basierend auf dem PP-Analyse-Set. <p><u>Weitere Endpunkte zur Beurteilung von Sicherheit und Verträglichkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (AE), Erhebung deskriptiver Statistiken über Art, Häufigkeit, Schweregrad, Einstufung als schwerwiegend und Zusammenhang mit der Studienmedikation; • abnorme Laborbefunde, Erhebung deskriptiver Statistiken; • Bestimmung der Inzidenz von ATA, Erhebung deskriptiver Statistiken; <p>Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß der Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und den bevorzugten Bezeichnungen (Preferred Terms, PT) des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA, Version 13 oder höher) und gemäß den Schweregraden entsprechend den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 4.0) des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.</p> <p>Weitere Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ressourcenverbrauch: Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (MRU) gemessen als Anzahl an Arztkontakten (Hospitalisierungen und ambulant) sowie Ausfalltage von Patienten und Pflegepersonen, durchgeführt als deskriptive post-hoc-Analyse • Deskriptive Erhebung der Lebensqualität (QoL) und Ermittlung von Nutzwerten mittels des EQ-5D-Fragebogens <p><u>Generelle Prinzipien:</u></p> <p>Die Beschreibung kontinuierlicher Variablen erfolgte mittels deskriptiver Statistik (Median, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum). Zur Beschreibung kategorialer Variablen wurden Häufigkeiten und Prozentwerte verwendet.</p> <p>Statistische Hypothesentests wurden zu einem zweiseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ durchgeführt, die entsprechenden 95%-KI berechnet und gemeinsam mit den p-Werten dargestellt.</p> <p>Im Rahmen von Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen wurden keine α-Adjustierungen für multiples Testen vorgenommen. Die Auflistungen aller klinischen Daten wurden als elektronische Datensets übermittelt.</p> <p>Verwendetes Statistik-Programm: SAS[®], Version 9.3 oder höher</p> <p><u>Intention to treat-Population (ITT-Population):</u></p> <p>Die Wirksamkeitsanalyse aller primären und sekundären Endpunkte erfolgte auf Basis des ITT-Analyse-Sets. Die ITT-Population umfasst alle 329 randomisierten Patienten (165 im BV-Arm und 164 im PCB-Arm). Die Zuordnung zu den Behandlungsarmen erfolgte entsprechend der Randomisierung, unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Therapie.</p> <p><u>Per-Protocol-Population (PP-Population):</u></p> <p>Das PP-Analyse-Set umfasst 258 Patienten (126 im BV-Arm und 132 im PCB-Arm) und wurde zur sekundären Analyse von Wirksamkeitsendpunkten verwendet. Diese Population umfasst alle Patienten, die sämtliche der folgenden Kriterien erfüllten:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • randomisiert wurden, • mindestens eine Dosis Brentuximab Vedotin erhalten hatten, • keine schweren Protokollabweichungen aufwiesen. <p><u>Safety-Population:</u> Das Safety-Analyse Set (SAS) umfasst 327 Patienten (167 im BV-Arm und 160 im PCB-Arm), die mindestens eine Dosis der Studienmedikation Brentuximab Vedotin oder Placebo erhalten haben. Patienten, die mindestens eine Dosis Brentuximab Vedotin erhielten, wurden der BV-Gruppe zugeordnet. Patienten die ausschließlich Placebo erhielten, wurden in die Placebo-Gruppe eingeschlossen. Alle Patienten im Safety-Analyse-Set wurden gemäß der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation analysiert.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen waren sowohl für den primären Endpunkt PFS als auch im Rahmen der Interimsanalyse für den sekundären Endpunkt OS vorgesehen.</p> <p>Dabei werden folgende Subgruppen betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 45 Jahre, ≥ 45 Jahre, 18 bis < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Körpergewicht kategorisiert zu Studienbeginn (≤ 100, > 100 kg) • Geografische Region (Nordamerika vs. Rest der Welt; Nordamerika vs. EU vs. Andere [Russland und Serbien]) • ECOG-Status (0, 1) • Anzahl der Behandlungen (Erstlinientherapie und Salvage-Chemotherapie) vor ASCT (2, > 2) • FDG-PET-Status vor ASCT (positiv, negativ) • Vorhandensein von B-Symptomatik nach Versagen der Erstlinientherapie (ja, nein) • Extranodalbefall zum Zeitpunkt des Rezidivs vor der ASCT (ja, nein) • bestätigte negative/positive ATA-Testergebnisse zu Studienbeginn und nach Studienbeginn (negativ, kurzzeitig positiv und anhaltend positiv) • Krankheitsstatus nach Ende einer Standard-Erstlinien-Chemotherapie oder kombinierten Chemo-Strahlentherapie (refraktäres HL, rezidiertes HL < 12 Monaten, rezidiertes HL nach ≥ 12 Monaten) • Bestes klinisches Ansprechen gemäß den aktualisierten Kriterien des Ansprechens maligner Lymphome auf die Behandlung (22) auf eine vorangegangene Salvage-Chemotherapie vor ASCT (CR, PR, SD) <p>Das Vorgehen für die hinsichtlich des PFS durchgeführten Sensitivitätsanalysen ist unter Item 12a aufgeführt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Siehe Flow-Chart im Anschluss an diese Tabelle. a) randomisierte Patienten: N = 329 (100,0%) (Brentuximab Vedotin: n = 165; Placebo: n = 164) b) tatsächlich mit der Studienmedikation behandelte Patienten (SAS): N = 327 (99,4%) (Brentuximab Vedotin: n = 167; Placebo: n = 160 ^b) c) analysierte Patienten im ITT-Analyse-Set: N = 329 (100,0%) (Brentuximab Vedotin: n = 165; Placebo: n = 164)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Brentuximab Vedotin-Gruppe:</u> Behandlungsende/Behandlungsabbruch: <ul style="list-style-type: none"> • Therapie abgeschlossen: n = 78 • Progression: n = 24 • AE: n = 54 • Patientenentscheidung, nicht AE: n = 9 <u>Placebo-Gruppe:</u> Behandlungsende/Behandlungsabbruch: <ul style="list-style-type: none"> • Therapie abgeschlossen: n = 81 • Progression: n = 69 • AE: n = 10 • Patientenentscheidung: n = 4
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	06.04.2010: erster Patient in die Studie aufgenommen bzw. randomisiert. 08.10.2012: Alle bis zu diesem Zeitpunkt erfolgten Visiten waren Bestandteil der Interimsanalyse. 18.08.2014: letzte Patientenvisite bzw. Patientenbeurteilung für die Primäranalyse. Für die Rekrutierungszeit waren 24 Monate vorgesehen (ca. 14 Patienten pro Monat). Die Behandlungsdauer bei geplanten 16 Zyklen betrug ca. 12 Monate mit einer 12-monatigen Follow-up-Zeit. Unabhängig von der tatsächlich erhaltenen Anzahl an Studienbehandlungen verblieben alle Patienten während der Langzeit-Nachbeobachtung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(beginnend nach der letzten Studienbehandlung) in der Studie bis zur Rücknahme der Einverständniserklärung, zum Lost-to-follow-up oder Studienende. Das Studienende ist voraussichtlich 10 Jahre nach dem Behandlungsbeginn des ersten Patienten (im Jahr 2020). Alle randomisierten Patienten wurden alle 3 Monate bis zum Monat 24 und anschließend alle 6 Monate bis zum geplanten Studienende nachbeobachtet.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Patientenrekrutierung wurde gemäß Studienprotokoll abgeschlossen. Der letzte Patient wurde am 18.08.2014 bezüglich des PFS ausgewertet. Die Nachbeobachtung dauert aktuell noch an und endet voraussichtlich Mitte 2020.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>b: 2 Patienten erhielten keine Studienbehandlung aufgrund der Rücknahme der Einverständniserklärung; 2 der Placebo-Gruppe zugewiesene Patienten erhielten jedoch eine Dosis Brentuximab Vedotin nach Randomisierung (d. h. eine ihnen nicht zugewiesene Intervention).</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



a: 2 der Placebo-Gruppe zugewiesene Patienten erhielten eine Dosis Brentuximab Vedotin (d. h. eine ihnen nicht zugewiesene Intervention).

b: 2 Patienten zogen ihre Einverständniserklärung zurück.

ITT: Intention to treat; SAS: Safety-Analyse Set

Abbildung 14: Flow-Chart der AETHERA-Studie

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-70: Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die AETHERA-Studie

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<p>Protokoll der Studie Seattle Genetics Inc. 2009-2013 A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT) Protocol Amendment 6 vom 13. Dezember 2013 (56)</p>	A
<p>Klinischer Studienbericht (CSR) Seattle Genetics Inc. 2014 Clinical Study Report SGN35-005 A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT) (34)</p>	B
<p>Klinischer Studienbericht Addendum 1 (EQ-5D) CSR Addendum 1 zum EQ-5D (05-Feb-2015): 8. Tables, Figures, and Listings referred to but not included in the text (48)</p>	C
<p>Dokumente zu Inanspruchnahme medizinischer Leistungen (MRU) Nachberechnungen zu Sicherheitsendpunkten für Patienten mit ≥ 2 Risikofaktoren (44) Nachberechnungen zu Sicherheitsendpunkten für die Gesamtpopulation (45) Bonthapally et al. 2015. Brentuximab vedotin in patients at increased risk of Hodgkin lymphoma progression post autologous stem cell transplant: evaluation of healthcare resource utilization in the AETHERA trial. Poster; 20th Congress of the European Hematology Association (EHA), Vienna, Austria, June 11–14, 2015 (47)</p>	D
<p>Publikation zur Studie <i>Moskowitz et al.</i> 2015. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (1)</p>	E
<p>Statistischer Analyseplan (SAP) Seattle Genetics Inc. 2014. Statistical Analysis Plan Version 3 (05-Sep-2014). A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of SGN-35 (brentuximab vedotin) and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of patients at high risk of residual Hodgkin lymphoma (HL) following autologous stem cell transplant (ASCT) (49)</p>	F

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A, B, E, F

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, E, F

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, E, F,

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, E, F**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, E, F**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, E, F**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, E, F

Nach Feststellung des Krankheitsprogresses und anschließender Entblindung konnten alle Patienten eine nachfolgende Antitumorthherapie erhalten. Insbesondere konnten alle Patienten des Placebo-Arms somit nachfolgend Brentuximab Vedotin erhalten, entweder weil das Produkt bereits im entsprechenden Land für r/r HL zugelassen war oder im Rahmen des Roll-overs in die Studie SGN35-010. Insgesamt erhielten 72 Studienteilnehmer (44%) der Placebo-Gruppe nach Ausscheiden aus der Studie Brentuximab Vedotin; 9 Patienten (5%) aus der Behandlungsgruppe erhielten erneut Brentuximab Vedotin. Die Auswertung der Daten erfolgte konservativ nach dem ITT-Prinzip. Mit dem Roll-over geht eine mögliche Überschätzung des Therapieeffekts in Bezug auf das Gesamtüberleben im Kontrollarm einher, so dass eine Verzerrung zuungunsten von Brentuximab Vedotin nicht auszuschließen ist.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte als post-hoc-Analyse. Das Verzerrungspotenzial wird aufgrund der ergebnisunabhängigen Berichterstattung und der methodisch qualitativ hochwertigen Durchführung der Studie als gering eingeschätzt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, E, F

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Es handelt sich um eine multizentrische randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III Studie. Eine verdeckte Gruppenzuteilung wurde durch adäquate Maßnahmen sichergestellt und die Randomisierung angemessen durchgeführt. Zudem finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Aus oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Studienebene. Das Verzerrungspotenzial der AETHERA-Studie ist somit als niedrig anzusehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, E,-F

Die AETHERA-Studie wurde im doppelblinden Design durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

B, F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, E, F

Nach Feststellung des Krankheitsprogresses und anschließender Entblindung konnten alle Patienten eine nachfolgende Antitumortherapie erhalten. Insbesondere konnten alle Patienten des Placebo-Arms somit nachfolgend Brentuximab Vedotin erhalten, entweder weil das Produkt bereits im entsprechenden Land für r/r HL zugelassen war oder im Rahmen des Roll-over in die Studie SGN35-010. Insgesamt erhielten 72 Studienteilnehmer (44%) der Placebo-Gruppe nach Ausscheiden aus der Studie Brentuximab Vedotin; 9 Patienten (5%) aus der Behandlungsgruppe erhielten erneut Brentuximab Vedotin. Die Auswertung der Daten erfolgte konservativ nach dem ITT-Prinzip. Mit dem Roll-over geht eine mögliche Überschätzung des Therapieeffekts in Bezug auf das Gesamtüberleben im Kontrollarm einher, so dass eine Verzerrung zu Ungunsten von Brentuximab Vedotin nicht auszuschließen ist.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Tatsache, dass 44% (72/164) der Patienten des Placebo-Arms, die aufgrund eines Progresses aus der SGN35-005 Studie ausgeschieden und nachfolgend in der SGN35-010-Studie Brentuximab Vedotin erhielten, ist sehr relevant und beeinflusst die Ergebnisse in Bezug auf das Gesamtüberleben, wie bereits die hohen 5-Jahres-Überlebensdaten der SG035-0003-Studie bewiesen. Der nachgewiesene positive Überlebenseffekt von Brentuximab Vedotin bei Patienten mit r/rHL verzerrt die Ergebnisse in Hinblick auf das Gesamtüberleben. Weiterhin lässt die frühzeitige Analyse des OS, zum Zeitpunkt der erreichten PFS-Events, noch keine Rückschlüsse auf den Effekt für das Gesamtüberleben zu, da die überlebensbezogenen Ereigniszahlen noch sehr gering sind. Daher ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als hoch anzusehen.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, E, F

Die AETHERA-Studie wurde im doppelblinden Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden zur Beurteilung der Progression entsprechend der geplanten Analyse für den primären Endpunkt an ein verblindetes, unabhängiges Prüfkomitee übermittelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, E, F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, E, F**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Eine verdeckte Gruppenteilung wurde durch adäquate Maßnahmen sichergestellt und die Randomisierung angemessen durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden an ein verblindetes, unabhängiges Prüfkomitee übermittelt, welches die Krankheitsprogression anhand festgelegter Kriterien beurteilte. Zudem finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, das ITT-Prinzip für den primären Endpunkt wurde adäquat eingehalten. Es wurden keine weiteren verzerrenden Effekte identifiziert, sodass aus den oben genannten Punkten das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt progressionsfreies Überleben als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Zeit bis zur Tumorprogression (TTP)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, E, F

Die AETHERA-Studie wurde im doppelblinden Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden zur Beurteilung der Progression entsprechend der geplanten Analyse für den Endpunkt an ein verblindetes, unabhängiges Prüfkomitee übermittelt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, E, F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, E, F,

Eine verdeckte Gruppenzuteilung wurde durch adäquate Maßnahmen sichergestellt und die Randomisierung angemessen durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden an ein verblindetes, unabhängiges Prüfungsausschuss übermitteln, welches die Krankheitsprogression anhand festgelegter Kriterien beurteilte. Zudem finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, das ITT-Prinzip für den primären Endpunkt wurde adäquat eingehalten.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte als post-hoc-Analyse. Das Verzerrungspotenzial wird aufgrund der ergebnisunabhängigen Berichterstattung und der Durchführung der Studie als gering eingeschätzt. Es wurden keine weiteren verzerrenden Effekte identifiziert, sodass aus den oben genannten Gründen das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur Tumorprogression als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Zeit bis zum Therapieversagen (TTTF)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, E, F

Die AETHERA-Studie wurde im doppelblinden Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden zur Beurteilung der Progression entsprechend der geplanten Analyse für den Endpunkt an ein verblindetes unabhängiges Prüfungsausschuss übermitteln.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, E, F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, E, F

Eine verdeckte Gruppenzuteilung wurde durch adäquate Maßnahmen sichergestellt und die Randomisierung angemessen durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden an ein verblindetes, unabhängiges Prüfkomitee übermittelt, welches die Krankheitsprogression anhand festgelegter Kriterien beurteilte. Zudem finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, das ITT-Prinzip für den primären Endpunkt wurde adäquat eingehalten. Die Analyse des Endpunktes erfolgte als post-hoc-Analyse. Das Verzerrungspotenzial wird aufgrund der ergebnisunabhängigen Berichterstattung und der Durchführung der Studie als gering eingeschätzt. Es wurden keine weiteren verzerrenden Effekte identifiziert, sodass aus den oben genannten Punkten das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Zeit bis zum Beginn der nächsten Behandlung (TTNT)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, E, F

Die AETHERA-Studie wurde im doppelblinden Design durchgeführt. Die für diesen Endpunkt analysierten Daten beruhen auf der Dokumentation durch den Prüfarzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, E, F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, E, F

Eine verdeckte Gruppenzuteilung wurde durch adäquate Maßnahmen sichergestellt und die Randomisierung angemessen durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat und nachvollziehbar eingehalten. Der Zeitpunkt des Erhalts einer Folgetherapie wurde durch den Prüfarzt dokumentiert. Es liegt keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die Analyse des Endpunktes erfolgte post-hoc-Analyse. Das Verzerrungspotenzial wird aufgrund der ergebnisunabhängigen Berichterstattung und der Durchführung der Studie als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von B-Symptomen (TTBS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, E, F

Die AETHERA-Studie wurde im doppelblinden Design durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden zur Beurteilung der Progression entsprechend der geplanten Analyse für den Endpunkt durch den Prüfarzt (INV) bewertet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, E, F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, E, F

Eine verdeckte Gruppenzuteilung wurde durch adäquate Maßnahmen sichergestellt und die Randomisierung angemessen durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat und nachvollziehbar eingehalten. Die Analyse des Endpunktes erfolgte als post-hoc-Analyse. Es liegt keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das Verzerrungspotenzial wird aufgrund der ergebnisunabhängigen Berichterstattung und der Durchführung der Studie als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Zeit bis zum Beginn einer allogenen Transplantation (TTAllo)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, E, F

Die AETHERA-Studie wurde im doppelblinden Design durchgeführt. Die für diesen Endpunkt analysierten Daten beruhen auf der Dokumentation durch den Prüfarzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, E, F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, E, F

Eine verdeckte Gruppenzuteilung wurde durch adäquate Maßnahmen sichergestellt und die Randomisierung angemessen durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat und nachvollziehbar eingehalten. Der Zeitpunkt des Erhalts einer allogenen Stammzelltransplantation wurde durch den Prüfarzt dokumentiert. Es liegt keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die Analyse des Endpunktes erfolgte als post-hoc-Analyse. Das Verzerrungspotenzial wird aufgrund der ergebnisunabhängigen Berichterstattung und der Durchführung der Studie als niedrig eingeschätzt.

Endpunkt: Lebensqualität (QoL)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, E, F

Die AETHERA-Studie wurde im doppelblinden Design durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, E, F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, E, F

Eine verdeckte Gruppenzuteilung wurde durch adäquate Maßnahmen sichergestellt und die Randomisierung angemessen durchgeführt. Zudem finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, das ITT Prinzip für den primären Endpunkt wurde adäquat eingehalten, eine Rücklaufquote von > 50% liegt vor. Es wurden keine weiteren verzerrenden Effekte identifiziert, sodass aus den oben genannten Punkten das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Lebensqualität als niedrig anzusehen ist.

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, E, F

Die AETHERA-Studie wurde im doppelblinden Design durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, E, F

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, E, F

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A, B, E, F

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, D, E, F

Eine verdeckte Gruppenzuteilung wurde durch adäquate Maßnahmen sichergestellt und die Randomisierung angemessen durchgeführt. Zudem finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt, das ITT-Prinzip für den primären Endpunkt wurde adäquat eingehalten. Es wurden keine weiteren verzerrenden Effekte identifiziert, sodass aus den oben genannten Punkten das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit als niedrig anzusehen ist.
