

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Brentuximabvedotin (ADCETRIS®)

Takeda Vertrieb Pharma GmbH & Co. KG

Modul 4 A

*Rezidiertes oder refraktäres CD30+
Hodgkin-Lymphom*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 31.10.2012

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	20
4.2.1 Fragestellung.....	20
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	24
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	27
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	27
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	27
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	29
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	30
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	30
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	32
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	37
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	38
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	38
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	40
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	42
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.....	47
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
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.....	50
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	51
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	51
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	53
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	53
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	54

4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	54
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	54
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	54
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	55
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	55
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	57
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	57
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	57
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	57
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	58
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	58
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	59
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	59
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	59
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	60
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	64
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	67
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	70
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	70
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	80
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	82
4.3.2.3.3.1	Endpunkte – weitere Untersuchungen	82
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	120
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	171
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	174
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	174
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	174
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	175
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	175
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	181
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	181
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	181
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	181
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	182
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	184
4.7	Referenzliste.....	184
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		191
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		193

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund	194
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien	198
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....	199
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....	203
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	220

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Brentuximabvedotin.....	16
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	26
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 aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
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 Studienpopulationen– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	52
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	55
Tabelle 4-16: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	55
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	56
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	56
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	56
Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	58
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	58

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	59
Tabelle 4-23: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-24: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-25: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-26: Studienpool mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	69
Tabelle 4-27: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-28: Charakterisierung der Interventionen mit dem zu bewertenden Arzneimittel... 74	
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Demographie – Weitere Untersuchungen.....	74
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Baseline Charakteristika — weitere Untersuchungen	75
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Baseline Charakteristika – Weitere Untersuchungen.....	76
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Baseline Charakteristika– Weitere Untersuchungen.....	77
Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte Studien.....	81
Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	83
Tabelle 4-37: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt OS – Weitere Untersuchungen.....	83
Tabelle 4-38: OS Studie SG035-0003; Kaplan-Meier-Schätzer – Weitere Untersuchungen ..	85
Tabelle 4-39: Charakteristika der Studien zu Gemcitabin (historischer Vergleich)	88
Tabelle 4-40: PFS oder OS von Gemcitabin Studien bei Patienten mit vorheriger Transplantation.....	89
Tabelle 4-41: Operationalisierung der Objektive Ansprechrate – Weitere Untersuchungen... 91	
Tabelle 4-42: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt objektive Ansprechrate gemäß IRF – Weitere Untersuchungen	92
Tabelle 4-43: Objektive Ansprechrate – Weitere Untersuchungen	93
Tabelle 4-44: Objektive Ansprechrate gemäß IRF Studie SG035-0003 – Weitere Untersuchungen.....	95

Tabelle 4-45: Summe der Querschnittsflächen gemäß IRF und Beurteilung durch den Prüfarzt – Weitere Untersuchungen	96
Tabelle 4-46: Operationalisierung der Rate der kompletten Remission gemäß IRF	97
Tabelle 4-47: Verzerrungsaspekte für die Rate der kompletten Remission – weitere Untersuchungen.....	97
Tabelle 4-48:Rate der kompletten Remission gemäß IRF – weitere Untersuchungen	98
Tabelle 4-49:Rate der kompletten Remission in Studie SG035-0003 (Sensitivitätsanalysen) – weitere Untersuchungen.....	99
Tabelle 4-50: Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens gemäß IRF – weitere Untersuchungen.....	101
Tabelle 4-51: Verzerrungsaspekte für das progressionsfreie Überleben – weitere Untersuchungen.....	101
Tabelle 4-52: Progressionsfreies Überleben Studie SG035-0003 gemäß IRF und Beurteilung durch den Prüfarzt – weitere Untersuchungen	103
Tabelle 4-53: Operationalisierung des ereignisfreien Überlebens – weitere Untersuchungen.....	106
Tabelle 4-54: Verzerrungsaspekte für das ereignisfreie Überleben – weitere Untersuchungen.....	106
Tabelle 4-55: Ereignisfreies Überleben Studie SG035-0003– weitere Untersuchungen.....	108
Tabelle 4-56: Operationalisierung der Rückgangsrates B-Symptomatik– weitere Untersuchungen.....	109
Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte für die Rückgangsrates B-Symptomatik – weitere Untersuchungen.....	109
Tabelle 4-58: Rückgangsrates B-Symptomatik – weitere Untersuchungen	110
Tabelle 4-59: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen.....	111
Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte für unerwünschte Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen.....	112
Tabelle 4-61: Zusammenfassung UE aus Studie SG035-0003 – weitere Untersuchungen ...	113
Tabelle 4-62: UE nach MedDRA Preferred Term, Auftreten $\geq 10\%$ bei Patienten aus Studie SG035-0003 – weitere Untersuchungen	114
Tabelle 4-63: Behandlungsbedingte UE (related) nach MedDRA Preferred Term, Auftreten $\geq 10\%$ bei Patienten (Studie SG035-0003)– weitere Untersuchungen.....	115
Tabelle 4-64: UE vom Grad ≥ 3 nach MedDRA Preferred Term, Auftreten bei ≥ 2 Patienten (aus Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen	115
Tabelle 4-65: Studienabbruch aufgrund UE nach MedDRA Preferred Term aus Studie SG035-0003 – weitere Untersuchungen	116
Tabelle 4-66: Zusammenfassung schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studie SG035-0003 – weitere Untersuchungen	117

Tabelle 4-67: Zusammenfassung Todesfälle aus Studie SG035-0003 – weitere Untersuchungen.....	117
Tabelle 4-68: UE nach MedDRA Preferred Term und Schweregrad für Patienten mit zugelassener Dosierung.....	118
Tabelle 4-69: Operationalisierung Tod und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	118
Tabelle 4-70: Verzerrungsaspekte für Tod und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – weitere Untersuchungen.....	119
Tabelle 4-71: Zusammenfassung schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – weitere Untersuchungen.....	120
Tabelle 4-72: Zusammenfassung Todesfälle – weitere Untersuchungen.....	120
Tabelle 4-73: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF nach Alter (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	122
Tabelle 4-74: Dauer bis zum objektiven und kompletten Ansprechen nach Alter (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	122
Tabelle 4-75: Summe der Querschnittsflächen nach Alter (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	123
Tabelle 4-76: Rückgang der Baseline B-Symptomatik nach Alter (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	123
Tabelle 4-77: Gesamtüberleben nach Alter (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	124
Tabelle 4-78: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF nach Alter (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	125
Tabelle 4-79: Ereignisfreies Überleben nach Alter (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	126
Tabelle 4-80: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF nach Geschlecht (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	128
Tabelle 4-81 Dauer bis zum objektiven und kompletten Ansprechen gemäß IRF nach Geschlecht (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	128
Tabelle 4-82: Summe der Querschnittsflächen gemäß IRF nach Geschlecht (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	129
Tabelle 4-83: Rückgang Baseline B-Symptomatik nach Geschlecht (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	129
Tabelle 4-84: Gesamtüberleben nach Geschlecht (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	130
Tabelle 4-85: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF nach Geschlecht (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	131
Tabelle 4-86: Ereignisfreies Überleben nach Geschlecht (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	131
Tabelle 4-87: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF nach Gewicht (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	133

Tabelle 4-88: Dauer bis zum objektiven und kompletten Ansprechen gemäß IRF nach Gewicht (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen	133
Tabelle 4-89: Summe der Querschnittsflächen gemäß IRF nach Gewicht (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	134
Tabelle 4-90: Rückgang der Baseline B-Symptomatik nach Gewicht (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	134
Tabelle 4-91: Gesamtüberleben (OS) nach Gewicht (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	135
Tabelle 4-92: Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß IRF nach Gewicht (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen	135
Tabelle 4-93: Ereignisfreies Überleben (EFS) nach Gewicht (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	136
Tabelle 4-94: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF nach vorheriger Strahlentherapie (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	138
Tabelle 4-95: Dauer bis zum objektiven und kompletten Ansprechen gemäß IRF nach vorheriger Strahlentherapie (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	138
Tabelle 4-96: Summe der Querschnittsflächen gemäß IRF nach vorheriger Strahlentherapie (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen	139
Tabelle 4-97: Rückgang der Baseline B-Symptomatik nach vorheriger Strahlentherapie (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	139
Tabelle 4-98: Gesamtüberleben nach vorheriger Strahlentherapie (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	140
Tabelle 4-99: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF nach vorheriger Strahlentherapie (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	141
Tabelle 4-100: Ereignisfreies Überleben nach vorheriger Strahlentherapie (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	141
Tabelle 4-101: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF nach ECOG Performance Status (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	143
Tabelle 4-102: Dauer bis zum objektiven und kompletten Ansprechen gemäß IRF nach ECOG Performance Status (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen	143
Tabelle 4-103: Summe der Querschnittsflächen gemäß IRF nach ECOG Performance Status (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	144
Tabelle 4-104: Rückgang B-Symptomatik (Baseline) nach ECOG Performance Status (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	144
Tabelle 4-105: Gesamtüberleben nach ECOG Performance Status (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	145
Tabelle 4-106: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF nach ECOG Performance Status (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	145
Tabelle 4-107: Ereignisfreies Überleben nach ECOG Performance Status (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	146

Tabelle 4-108: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF nach Baseline B-Symptomatik (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	148
Tabelle 4-109: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF, nach Rückgang B-Symptomatik (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	148
Tabelle 4-110: Dauer bis zum objektiven Ansprechen gemäß IRF nach Baseline B-Symptomatik (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen	149
Tabelle 4-111: Summe der Querschnittsflächen gemäß IRF nach Baseline B-Symptomatik (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	149
Tabelle 4-112: Gesamtüberleben nach Baseline B-Symptomatik (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen	150
Tabelle 4-113: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF nach Baseline B-Symptomatik (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	150
Tabelle 4-114: Ereignisfreies Überleben nach Baseline B-Symptomatik (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	151
Tabelle 4-115: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF nach Anzahl der Vorbehandlungen (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen	153
Tabelle 4-116: Dauer bis zum objektiven oder kompletten Ansprechen gemäß IRF nach Anzahl der Vorbehandlungen (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen	153
Tabelle 4-117: Summe der Querschnittsflächengemäß IRF nach Anzahl der Vorbehandlungen (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	154
Tabelle 4-118: Rückgang B-Symptomatik (Baseline) nach Anzahl der Vorbehandlungen (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	154
Tabelle 4-119: Gesamtüberleben nach Anzahl der Vorbehandlungen (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	155
Tabelle 4-120: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF nach Anzahl der Vorbehandlungen (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	156
Tabelle 4-121: Ereignisfreies Überleben nach Anzahl der Vorbehandlungen (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen	157
Tabelle 4-122: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF nach Anzahl der Behandlungen nach ASCT (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	159
Tabelle 4-123: Dauer bis zum objektiven oder kompletten Ansprechen gemäß IRF nach Anzahl der Behandlungen nach ASCT (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen	160
Tabelle 4-124: Summe der Querschnittsflächengemäß IRF nach Anzahl der Behandlungen nach ASCT (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	160
Tabelle 4-125: Rückgang B-Symptomatik nach Anzahl der Behandlungen nach ASCT (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	161
Tabelle 4-126: Gesamtüberleben nach Anzahl der Behandlungen nach ASCT (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen	161
Tabelle 4-127: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF nach Anzahl der Behandlungen nach ASCT (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	162

Tabelle 4-128: Ereignisfreies Überleben nach Anzahl der Behandlungen nach ASCT (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	163
Tabelle 4-129: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF nach Zeit zwischen ASCT und Rezidiv (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen	165
Tabelle 4-130: Dauer bis zum objektiven oder kompletten Ansprechen gemäß IRF nach Zeit zwischen ASCT und Rezidiv (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	166
Tabelle 4-131: Summe der Querschnittsflächengemäß IRF nach Zeit zwischen ASCT und Rezidiv (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen	166
Tabelle 4-132: Rückgang B-Symptomatik nach Zeit zwischen ASCT und Rezidiv (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen	167
Tabelle 4-133: Gesamtüberleben nach Zeit zwischen ASCT und Rezidiv (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen.....	167
Tabelle 4-134: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF nach Zeit zwischen ASCT und Rezidiv (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen	168
Tabelle 4-135: Ereignisfreies Überleben nach Zeit zwischen ASCT und Rezidiv (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen	169
Tabelle 4-136: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	175
Tabelle 4-137: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens –Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	181
Tabelle 4-138: Suchstrategie für EMBASE	192
Tabelle 4-139: Suchstrategie für MEDLINE	192
Tabelle 4-140: Suchstrategie für Chochrane	192
Tabelle 4-141: Suchstrategie für Clinicaltrials.gov.....	193
Tabelle 4-142: Suchstrategie für WHO ICTRP	193
Tabelle 4-143 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	198
Tabelle 4-144 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	200
Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SG035-0003.....	204
Tabelle 4-146 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SG035-0003.....	221

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	53
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Selektionsprozess für Brentuximabvedotin	66
Abbildung 4: Studienschema SG035-0003 – weitere Untersuchungen.....	79
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben (Studie SG035-0003, Daten cut-off: 16. September 2010) – weitere Untersuchungen	86
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben (Studie SG035-0003, Daten cut-off: 07. Oktober 2011) – weitere Untersuchungen	86
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben (Studie SG035-0003, Daten cut-off: 11. Januar 2012 für einen Kongress Abstract) – weitere Untersuchungen	87
Abbildung 8: Meta-Analyse der Studien mit vergleichbaren Arzneimitteln – weitere Untersuchungen.....	100
Abbildung 9 Intra-Individueller Vergleich des PFS unter Brentuximabvedotin und des PFS unter der letzten der bisherigen Therapie. Subgruppe der Patienten mit einer systemischen Therapie nach ASCT und vor Brentuximabvedotin – weitere Untersuchungen.....	104
Abbildung 10: Intraindividuelle Vergleich des PFS unter Brentuximabvedotin und des PFS unter der letzten vorangegangenen Therapie – weitere Untersuchungen.....	105
Abbildung 11: Patienten-Flow-Chart	219

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	Antibody Drug Conjugate (Antikörper-Wirkstoff-Konjugat)
ASCT	Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation)
BMI	Body-Mass-Index
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Remission (Komplette Remission)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DOR	Duration of Objective Response (Dauer des objektiven Ansprechens)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Event-free Survival (Ereignisfreies Überleben)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
HL	Hodgkin-Lymphom
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Plattform
IRF	Independent Review Facility (Unabhängige Auswertungsstelle)
ITT	Intent-to-treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medizinische Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MD	Median
mITT	Modified Intent-to-treat
MMAE	Monomethyl-Auristatin E
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert

NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht evaluierbar
NPP	Named Patient Program
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD	Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)
PFS	Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PR	Partielle Remission
r/r	rezidiert oder refraktär
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte Kontrollierte Studie)
RIC	Reduced Intensity Conditioning (dosisreduzierter Konditionierung)
SCT	Stem Cell Transplantation (Stammzelltransplantation)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SDI	Stable disease (Stabile Erkrankung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SPD	Sum of the Products of Diameters (Summe des Produktes der Durchmesser)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization

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.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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

Ziel der vorliegenden Bewertung ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) nach einer autologen Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt, im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) auf Basis der verfügbaren Evidenz zu benennen. Im Anwendungsgebiet A werden zwei Therapiesituationen unterschieden:

- nach einer ASCT (Therapiesituation A1) oder
- nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt (Therapiesituation A2)

Datenquellen

Der medizinische Zusatznutzen von Brentuximabvedotin gilt gemäß Kapitel 5 § 12 Nr. 1 VerfO für Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen durch die Zulassung als belegt. Die der Zulassung zugrunde liegende Studie, im Anwendungsgebiet A „A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (HL)“ (SG035-0003) (Amit et al., 2010), bildet somit die Grundlage dieses Dossiers, in dem das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin dargestellt wird. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudie SG035-0003 begründet. Dies ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase II Studie und schloss Patienten entsprechend der Therapiesituation A1 ein.

Für Therapiesituation A2 lag der Zulassung eine Auswertung von ASCT naiven Patienten aus Phase I Studien sowie Fallserien aus einem Named Patient Program (NPP) zugrunde. Diese Auswertungen sind ebenfalls Basis dieses Nutzendossiers.

Eine bibliografische Literaturrecherche sowie eine Suche in Studienregistern wurden durchgeführt, da für Brentuximabvedotin mehr als 12 Monate vor Dossiereinreichung bereits eine Zulassung erteilt wurde. Brentuximabvedotin wurde im August 2011 in den USA zugelassen (Food and Drug Administration, 2011).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Relevante Studien wurden anhand definierter Einschlusskriterien für die Bewertung selektiert. Diese Kriterien grenzen die Studien hinsichtlich der Patientenpopulation, Intervention,

Vergleichstherapie, Endpunkten, dem Studientyp und der Studiendauer ein, siehe hierzu Tabelle 4-1.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum medizinischen Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels Brentuximabvedotin

Einschlusskriterien		Details
E1	Population	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphomen Therapiesituation A1: nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) oder Therapiesituation A2: nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt. <u>Begründung:</u> Abbildung des Zulassungsstatus und der unterschiedlichen Therapiesituationen
E2	Intervention	Behandlung mit Brentuximabvedotin in der zugelassene/empfohlenen Dosierung <u>Begründung:</u> Abbildung des Zulassungsstatus
E3	Endpunkte	Mindestens einer der oben aufgelisteten Endpunkte <u>Begründung:</u> Für die Bewertung des Ausmaßes der Zusatznutzens sind Studien mit outcomes zu patientenrelevanten Endpunkten heranzuziehen
E4	Studientypen	<u>Therapiesituation A1:</u> Interventionelle Studien, Beobachtungsstudien mit vorliegenden Ergebnissen, <u>Therapiesituation A2:</u> Interventionelle Studien, Beobachtungsstudien mit vorliegenden Ergebnissen, den Zulassungsbehörden vorgelegte Auswertungen von Patientengruppen (basierend auf interventionellen Studien und Fallserien) <u>Begründung:</u> Für Orphan Drugs soll die Bewertung anhand der Zulassungsstudie(n) erfolgen
E5	Sprache	Deutsch, Englisch
E6	Vergleichstherapie	Es wurden keine Einschränkungen in Bezug auf eine Vergleichstherapie festgelegt <u>Begründung:</u> Für Orphan Drugs ist der Vergleichsarm der Zulassungsstudie heranzuziehen. Da die Zulassungsstudien von Brentuximabvedotin keinen Vergleichsarm hatten, muss keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie erfolgen
Ausschlusskriterien		Details
A1	Tierexperimentelle Studien	
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen	

A3	Studien, die nicht Grundlage der Zulassung waren, von der keine Vollpublikation bzw. kein Studienbericht verfügbar ist (Anmerkung: Das Vorliegen eines Studienberichts und einer Publikation, die keine Vollpublikation ist (z.B. Abstract), ist kein Ausschlusskriterium für die Studie; in diesem Fall wird nur der Studienbericht herangezogen und die Publikation nicht betrachtet.)
----	--

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ist nach Kapitel 5 § 12 Nr. 1 VerfO in Verbindung mit § 5 Abs. 4 VerfO und § 5 Abs. 6 VerfO nicht notwendig. Daher wurden lediglich die Daten der Zulassungsstudie sowie weitere zulassungsrelevante Daten extrahiert.

Die für die Bewertung relevante Zulassungsstudie wurde gemäß den Anforderungen des TREND-Statements für nicht-randomisierte Studien beschrieben. Die Studienpopulation wurde anhand demographischer Daten (Alter, Geschlecht, Ethnizität, Body-Mass-Index (BMI)) und krankheitsspezifischer Charakteristika (u.a. Elektrokardiogramm (EKG), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status) beschrieben. Subgruppenanalysen wurden a priori bezüglich Alter, Geschlecht, Baseline Gewicht, vorangegangene Strahlentherapie, ECOG Performance Status bei Baseline, Baseline B-Symptomatik, Anzahl der Behandlungen vor ASCT, Anzahl der Behandlungen nach ASCT, kategorisierte Zeit zwischen ASCT und Rezidiv nach ASCT durchgeführt.

Eine meta-analytische Zusammenfassung der Daten erfolgte nicht, da für jede Therapiesituation nur eine nicht-kontrollierte Einzelstudie, bzw. eine gepoolte Analyse nicht-kontrollierter Studien zu Verfügung stand und das Studiendesign eine Zusammenfassung der Ergebnisse nicht geeignet erschienen ließ. Da es sich dabei um eine einarmige, offene, multizentrische Phase II Studie handelt, war keine meta-analytische Zusammenfassung bzw. Sensitivitätsanalyse der Daten möglich.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Nach Kapitel 5 § 12 Nr. 1 VerfO gilt der Zusatznutzen bei Arzneimittel für seltene Leiden auf Grundlage der Zulassung und der sie begründenden Studien als belegt. Nachweise über den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a, Abs. 1 SGB V). Das Ausmaß des Zusatznutzens wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien und der zur Zulassung vorgelegten Daten bewertet.

Mortalität

Die Mortalität wurde anhand der Evaluierung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS)¹ während und nach der Studienbehandlung evaluiert. Das geschätzte 12-Monats-

¹ Das OS stellt die Zeit vom Start der Studienbehandlung bis zum Zeitpunkt des Todes unabhängig von der Todesursache dar. Wenn kein Nachweis über den eingetretenen Tod vorlag, wurde die Überlebenszeit zum

Gesamtüberleben der Patienten liegt bei 89%. Zum Daten cut-off vom 07. Oktober 2011 betrug die mediane Gesamtüberlebenszeit 27,0 Monate. Zu diesem Zeitpunkt waren 36 Patienten der 102 Patienten verstorben (Seattle Genetics Inc., 2011).

Zum Zeitpunkt der letzten Analyse (2. April 2012), waren 58 der 102 r/r HL Patienten mit vorangegangener ASCT am Leben, 2 lost to follow up und 40 verstorben. Der Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane Überlebenszeit wurde zum Zeitpunkt dieser Analyse noch nicht erreicht (95% Konfidenzintervall (KI): [27; -]) (European Medicines Agency und Committee for Medicinal Products for Human Use, 2012).

Morbidität

Als Morbiditätskriterien wurden die Objektive Ansprechrates (ORR)² gemäß zentraler, unabhängiger Bewertung durch eine unabhängige Auswertungsstelle (Independent Review Facility, IRF), die Rate der kompletten Remission (CR)³ gemäß IRF, das ereignisfreie Überleben (EFS)⁴, das progressionsfreie Überleben (PFS)⁵, die Rückgangsrates der B-Symptomatik⁶ und unerwünschte Ereignisse herangezogen. Dabei handelt sich bei der Rate der kompletten Remission (CR) gemäß IRF und unerwünschten Ereignissen um patientenrelevante Endpunkte. Das objektive Ansprechrates (ORR) gemäß IRF, das ereignisfreie Überleben (EFS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) stellen Surrogatendpunkte dar.

Die Wirksamkeit von Brentuximabvedotin wurde mittels der ORR bei allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, bestimmt. Hierbei war ein Gesamtansprechen bei 76 Patienten (75%) der 102 Patienten nachweisbar. Das ORR war bei allen Subgruppen konsistent. Eine CR konnte bei 34 Patienten (33%) und eine partielle Remission (PR) bei 42 Patienten (41%) erreicht werden. Eine Kontrolle der Erkrankung (definiert als erreichte stabile Erkrankung (Stable disease, SDI), PR oder CR) konnte bei 96% der Patienten beobachtet werden. Gemäß IRF-Beurteilung hatte sich bei 94% der Patienten die Tumorgröße reduziert.

letzten Zeitpunkt als bekannt war, dass der Patient am Leben war zensiert. Bei Patienten mit fehlender Evaluierung des Gesamtüberlebens nach Erhalt der ersten Dosis, wurde die Überlebenszeit am Tag 1 zensiert.

² Die objektive Ansprechrates (ORR) ist definiert als Anteil der Patienten mit kompletter Remission (CR) oder partieller Remission (PR) bestimmt durch die unabhängige Auswertungsstelle (IRF).

³ Die Rate der kompletten Remission (CR) ist definiert als Anteil der Patienten mit kompletter Remission (CR) an allen Patienten gemäß der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma nach (Cheson et al., 2007).

⁴ Das ereignisfreie Überleben (EFS) ist definiert als Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zu jedem Therapieversagen, inklusive Toxizität, Patientenpräferenz, Initiierung einer neuen Behandlung außer Stammzelltransplantation ohne dokumentierte Progression, Krankheitsprogression oder Tod. Eine Krankheitsprogression basiert auf die Beurteilung des Ansprechens durch den Prüfarzt für diesen Endpunkt.

⁵ Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist definiert als Zeitraum vom Beginn der Studienbehandlung bis zur ersten Dokumentation der objektiven Tumorprogression oder zum Tod jeglicher Ursache – je nachdem was zuerst eintrat.

⁶ Als B-Symptomatik werden folgende Symptome bezeichnet: Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust >10% des Körpergewichtes.

Anhand einer Kaplan-Meier-Analyse lag die mediane Dauer des objektiven Ansprechens (Duration of Objective Response, DOR)⁷ gemäß IRF bei 29,0 Wochen. Die mediane Dauer bis zu einem objektiven Ansprechen gemäß IRF betrug 5,7 Wochen und die mediane Dauer bis zur CR 12,0 Wochen. Das mediane PFS gemäß IRF betrug 25,1 Wochen und das EFS 29 Wochen. Eine bei Baseline bei 35 Patienten vorhandene B-Symptomatik war zum Ende des Beobachtungszeitraums bei 27 Patienten (77%) nicht mehr nachweisbar.

Nebenwirkungen

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Brentuximabvedotin wurde mittels der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) und Todesfälle bewertet. UE, SUE und Todesfälle stellen Morbiditätskriterien dar. UE (engl. treatment emergent adverse event)⁸, welche bei mehr als 20% der Patienten auftraten, waren: periphere sensorische Neuropathie (47%), Müdigkeit (46%), Übelkeit (42%), Infektion der oberen Atemwege (37%), Diarrhoe (36%), Pyrexie (29%), Neutropenie (22%), Erbrechen (22%) und Husten (21%). Die häufigsten vom Prüfarzt mit der Studienmedikation in kausalen Zusammenhang gebrachten UE (engl. treatment related adverse event) ($\geq 15\%$), waren: periphere sensorische Neuropathie (42%), Übelkeit (35%), Müdigkeit (34%), Neutropenie (19%) und Diarrhoe (18%). Unerwünschte Ereignisse, welche zum Behandlungsabbruch führten, traten bei 20% der Patienten auf. Hierbei war das häufigste Ereignis die periphere sensorische Neuropathie (6 Patienten) und periphere motorische Neuropathie (3 Patienten). SUE traten bei 25% der Patienten auf. Es traten keine Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis von Brentuximabvedotin auf.

Lebensqualität

Eine Messung der Lebensqualität, z.B. anhand von standardisierten und validierten Lebensqualitätsfragebögen, wurde im Rahmen der Studie nicht durchgeführt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im Anwendungsgebiet A existiert für r/r HL Patienten derzeit keine allgemein anerkannte und effektive Behandlungsalternative.

Brentuximabvedotin ist zugelassen zur Therapie bei erwachsenen Patienten mit r/r CD30+ HL nach einer autologen Stammzelltransplantation oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt.

Derzeit gibt es keine einheitlichen Therapiestandards für die Behandlung von Patienten in der Drittlinientherapie (siehe auch Beschreibung des therapeutischen Bedarfs und der

⁷ Die DOR gemäß IRF ist definiert anhand der Zeitspanne von der ersten Dokumentation eines objektiven Ansprechens (CR oder PR) bis zur ersten nachfolgenden Dokumentation einer objektiven Tumorprogression oder Tod aufgrund jeglicher Ursache – je nachdem was zuerst eintrat.

⁸ Diese UE, sind neu auftretende UE (waren bei Baseline nicht präsent) oder verschlechterten sich nach der ersten Dosis der Studienmedikation.

Therapielinien in Modul 3). Die in den Leitlinien derzeit genannten therapeutischen Optionen umfassen die allogene Stammzelltransplantation mit dosisreduzierter Konditionierung (Reduced Intensity Conditioning, RIC) bzw. eine weitere autologe Stammzelltransplantation. Für Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, bestehen therapeutische Alternativen in einer palliativen Mono- oder Polychemotherapie, Radiotherapie bei lokalisiertem Residualtumor oder Best Supportive Care (z.B. adäquate Schmerztherapie) (siehe auch Modul 3A, Abschnitt 3.2.1) (Eichenauer et al., 2011; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2012; Herold, 2012; National Comprehensive Cancer Network, 2012). Die Prognose für diese Patienten ist schlecht. Derzeit gibt es nur wenige alternative therapeutische Ansätze. Diese weisen hohe Toxizitäts- und Mortalitätsraten auf. Die klinischen Ergebnisse dieser Alternativen sind daher nicht zufriedenstellend (Crump, 2008; Kuruvilla et al., 2011).

Brentuximabvedotin wurde aufgrund eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses bei Patienten mit r/r CD30+ HL als erste CD30-spezifische Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC)-Therapie zugelassen. Mit Brentuximabvedotin steht Patienten somit eine medikamentöse Behandlungsoption mit einer in diesem Stadium der Erkrankung bisher nicht erreichten Wirksamkeit bei gleichzeitig geringer Toxizität zur Verfügung. Aufgrund der Stärke des Effektes von Brentuximabvedotin hinsichtlich des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens und des Ansprechens des Lymphoms, aufgrund der Konsistenz der beobachteten Ergebnisse über Subgruppen hinweg, sowie aufgrund der vorhandenen biologischen Plausibilität, lässt sich ein Nutzenbeleg auch auf der Basis unkontrollierter Studien ableiten („Dramatischer Effekt“ nach IQWiG Methodenpapier).

Brentuximabvedotin wurde aufgrund eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses bei Patienten mit r/r CD30+ HL als erste CD30-spezifische Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC)-Therapie zugelassen. Mit Brentuximabvedotin steht Patienten somit eine medikamentöse Behandlungsoption mit einer in diesem Stadium der Erkrankung bisher nicht erreichten Wirksamkeit bei gleichzeitig niedriger Toxizität zur Verfügung. Deshalb stellt Takeda Pharma für das Orphan Drug Brentuximabvedotin einen erheblichen Zusatznutzen fest.

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

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.

Brentuximabvedotin (ADCETRIS®) ist gemäß Fachinformation für das folgende Anwendungsgebiet zugelassen (SmPC/Fachinformation, 2012):

bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL):

1. nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) (Therapiesituation A1) oder
2. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt (Therapiesituation A2)

Daraus ergeben sich folgenden Fragestellungen für dieses Dossier:

Fragestellung A1: Wie hoch ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin als Monotherapie bei erwachsenen Patienten, mit r/r CD30+ HL nach einer ASCT?

Fragestellung A2: Wie hoch ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin als Monotherapie bei erwachsenen Patienten, mit r/r CD30+ HL nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt?

Das Ausmaß des Zusatznutzens soll auf der Grundlage der Zulassung und der sie begründenden Studien bezüglich patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) bewertet werden. Die positive Zulassungsentscheidung gründete im Anwendungsgebiet A1 auf Resultaten aus einer nicht-kontrollierten klinischen Studie der Phase II, und im Anwendungsgebiet A2 auf gepoolte Daten einzelner Patienten aus nicht-kontrollierten Phase I Dosis-Eskalationsstudien sowie Fallserien (Case-Reports).

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde nicht festgelegt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012a).

Details zu den einzelnen Komponenten (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen) der Fragestellung werden im Folgenden näher ausgeführt.

Ziel der vorliegenden Bewertung ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin als Monotherapie bei erwachsenen Patienten, mit r/r CD30+ HL nach einer ASCT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt, im Hinblick auf Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität auf Basis der verfügbaren Evidenz zu benennen. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde nicht bestimmt.

Patientenpopulation

Patienten mit r/r HL, die immunhistologisch CD30-positiv sind.

1. nach einer ASCT (Therapiesituation A1) oder
2. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt (Therapiesituation A2)

Intervention

Brentuximabvedotin in der Dosierung 1,8 mg/kg.

Die empfohlene Dosis beträgt 1,8 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird. Es werden bis zu 16 Zyklen empfohlen (mindestens 8 Zyklen), bis entweder eine progressive Erkrankung auftritt bzw. ein Abbruch der Therapie wegen nicht kontrollierbarer Nebenwirkungen vorgenommen werden muss.

Vergleichstherapie

Vom G-BA wurde festgelegt, „dass bei Orphan Drugs das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen ist“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012c). Als Vergleichstherapie für das Nutzendossier ist dabei die Therapie heranzuziehen, gegen die sich das neue Arzneimittel in der Zulassungsstudie verglichen habe. Die Zulassung von Brentuximabvedotin (ADCETRIS®) erfolgte auf der Basis nicht-kontrollierter Studien. Daher kann auf Grundlage der Zulassungsstudie keine Vergleichstherapie benannt werden.

Aufgrund des Fehlens einer zweckmäßigen Vergleichstherapie wird in diesem Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß §35a eine möglichst evidenzbasierte Darstellung der zur Zeit vorhandenen Therapiemöglichkeiten in dem Anwendungsgebiet, für das Brentuximabvedotin (ADCETRIS®) zugelassen wurde (Modul 3, Abschnitt 3.1.2), angestrebt.

Endpunkte

Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde bezüglich folgender Endpunkte hinsichtlich Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen bewertet:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Objektive Ansprechrate⁹
- Rate der kompletten Remission
- Progressionsfreies Überleben
- Ereignisfreies Überleben
- Rückgang der B-Symptomatik

Nebenwirkungen

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Lebensqualität

Eine Messung der Lebensqualität, z.B. anhand von standardisierten und validierten Lebensqualitätsfragebögen, wurde im Rahmen der Studie nicht durchgeführt.

Studientypen

Vom G-BA wird festgelegt, „dass bei Orphan Drugs das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen ist“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012c). Die Zulassung von Brentuximabvedotin im Anwendungsgebiet A wird auf Grundlage der Studie SG035-0003 (einschließlich Addendum) begründet. Dies ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase II Studie.

Die Studie lieferte keine Daten zu Patienten mit r/r HL ohne vorherige ASCT (Therapiesituation A2). Auch für diese Patientengruppe erhielt Brentuximabvedotin die Zulassung. Für diese Patientengruppe wurden im Rahmen des Zulassungsverfahrens Daten relevanter Patienten aus 4 Phase I Studien und 2 Fallserien aus NPP gepoolt. Diese Daten dienen als Grundlage für Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens in dieser Therapiesituation.

⁹ ORR, hier als objektive Ansprechrate bezeichnet, ist durch die FDA als Summe der PR und CR definiert (Food and Drug Administration, 2007).

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.

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.

Ziel der Ein- und Ausschlusskriterien ist es, diejenigen Studien zu charakterisieren, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind.

Maßgeblich für die Wahl der Kriterien ist der für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Zulassungsstatus von Brentuximabvedotin.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien sind wie folgt definiert und begründet.

Population

Für die Nutzenbewertung wurden Studien mit Patienten, die gemäß Zulassung für eine Therapie mit Brentuximabvedotin in Frage kommen als relevant betrachtet. Die Population ergibt sich abhängig von der zugrundeliegenden Fragestellung:

Therapiesituation A1: Erwachsenen Patienten mit r/r CD30+ HL nach einer ASCT

Therapiesituation A2: Erwachsenen Patienten mit r/r CD30+ HL mit mindestens zwei vorangegangenen Therapien, für die eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie keine Behandlungsoption ist.

Intervention

In Bezug auf die Intervention schränken die Einschlusskriterien die Studien auf solche ein, die das zu bewertende Arzneimittel in der zugelassenen Dosierung untersuchten: Brentuximabvedotin in der empfohlenen Dosierung 1,8 mg/kg. Die Gabe von Brentuximabvedotin 1,8 mg/kg erfolgt als intravenöse Infusion am Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus. Es werden bis zu 16 Zyklen empfohlen (mindestens 8 Zyklen).

Vergleichstherapie

Hinsichtlich der Vergleichstherapie wurden keine Einschränkungen gemacht. Die Zulassungsstudien waren nicht-kontrolliert. Daher kann auf Grundlage der Zulassungsstudien keine Vergleichstherapie benannt werden.

Endpunkte

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte werden zur Beurteilung Ausmaßes der Zusatznutzens herangezogen und sollten daher in den für die Bewertung eingeschlossenen Studien berichtet sein (die Studien müssen mindestens einen dieser Endpunkte untersuchen):

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Objektive Ansprechrate¹⁰
- Rate der kompletten Remission
- Progressionsfreies Überleben
- Ereignisfreies Überleben
- Rückgang der B-Symptomatik

Lebensqualität

- falls anhand validierter Messinstrumente (Skalen) gemessen

Nebenwirkungen

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Studientypen

Bei Orphan Drugs ist das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studie zu bestimmen. Im Rahmen der Zulassung für Brentuximabvedotin wurden keine randomisierten Vergleichsstudien durchgeführt.

Grundsätzlich sind randomisierte kontrollierte Studien, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer Intervention. Auch bei seltenen Erkrankungen werden (randomisierte) prospektiv geplante vergleichende Studien als das Design der Wahl bei Nutzenbewertungen angesehen (Windeler und Lange, 2008). Allerdings kann in kleinen Populationen die Durchführung einer vergleichenden Studie unangemessen sein. In einer derartigen Situation kann die Darstellung von Daten aus nicht-kontrollierten

¹⁰ Generell wird die ORR, hier als objektive Ansprechrate bezeichnet, durch die FDA als Summe des PR und CR definiert. Die ORR definiert nach FDA den Anteil der Patienten, die eine Reduktion der Tumorgroße nach einer vordefinierten Masse und kleinsten Zeitspanne erreichten. Die Ansprechdauer wird gewöhnlich von der Zeit des ersten Ansprechens bis zur dokumentierten Tumorprogression gemessen (Food and Drug Administration, 2007).

Studien sinnvoll sein, wenn sie in Bezug auf den erwarteten Verlauf ohne die zu bewertende Intervention bewertet werden.

Die Zulassung von Brentuximabvedotin basiert auf Daten aus nicht-kontrollierten Studien. Für Therapiesituation A1 lag eine relevante einarmige Studie vor. Die positive Zulassungsentscheidung für die Therapiesituation A2 basiert auf Daten entsprechender Patienten aus diversen nicht-kontrollierten Studien sowie Fallserien NPP zu Brentuximabvedotin. Um die Basis der Zulassungsentscheidung entsprechend abzudecken, wurden die Selektionskriterien hinsichtlich des Studientyps breiter gefasst und es wurden neben (randomisierten) prospektiv geplanten vergleichenden Studien auch nicht-vergleichende Interventionsstudien und Fallserien eingeschlossen.

Studiendauer

Es erfolgte kein Ein- bzw. Ausschluss von Studien aufgrund der Dauer der Durchführung.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Details
E1	Population	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphomen Therapiesituation A1: nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) oder Therapiesituation A2: nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt. <u>Begründung:</u> Abbildung des Zulassungsstatus und der unterschiedlichen Therapiesituationen
E2	Intervention	Behandlung mit Brentuximabvedotin in der zugelassene/empfohlenen Dosierung <u>Begründung:</u> Abbildung des Zulassungsstatus
E3	Endpunkte	Mindestens einer der oben aufgelisteten Endpunkte <u>Begründung:</u> Für die Bewertung des Ausmaßes der Zusatznutzens sind Studien mit outcomes zu patientenrelevanten Endpunkten heranzuziehen
E4	Studientypen	<u>Therapiesituation A1:</u> Interventionelle Studien, Beobachtungsstudien mit vorliegenden Ergebnissen, <u>Therapiesituation A2:</u> Interventionelle Studien, Beobachtungsstudien mit vorliegenden Ergebnissen, den Zulassungsbehörden vorgelegte Auswertungen von Patientengruppen (basierend auf interventionellen Studien und Fallserien) <u>Begründung:</u> Für Orphan Drugs soll die Bewertung anhand der Zulassungsstudie(n) erfolgen
E5	Sprache	Deutsch, Englisch

Einschlusskriterien		Details
E6	Vergleichstherapie	Es wurden keine Einschränkungen in Bezug auf eine Vergleichstherapie festgelegt <u>Begründung:</u> Für Orphan Drugs ist der Vergleichsarm der Zulassungsstudie heranzuziehen. Da die Zulassungsstudien keinen Vergleichsarm hatten, muss keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie erfolgen
Ausschlusskriterien		Details
A1	Tierexperimentelle Studien	
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen	
A3	Studien, die nicht Grundlage der Zulassung waren, von der keine Vollpublikation bzw. kein Studienbericht verfügbar ist (Anmerkung: Das Vorliegen eines Studienberichts und einer Publikation, die keine Vollpublikation ist (z.B. Abstract), ist kein Ausschlusskriterium für die Studie; in diesem Fall wird nur der Studienbericht herangezogen und die Publikation nicht betrachtet.)	

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 in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der

Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.

– Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken 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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-Azu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Brentuximabvedotin wurde eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Brentuximabvedotin (ADCETRIS®) wurde im August 2011 in den USA zugelassen (Food and Drug Administration, 2011) und im gleichen Monat in den USA eingeführt. Für Brentuximabvedotin wurde somit mehr als 12 Monate vor Dossiereinreichung bereits eine Zulassung erteilt. Daher ist die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche erforderlich (Food and Drug Administration, 2011).

Für die bibliografische Literaturrecherche wurden am 6. August 2012 die Literaturdatenbanken Medline, Embase sowie die Cochrane Datenbanken (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment) nach relevanten Primär- und Sekundärpublikationen durchsucht. Für die Recherche wurde die Plattform Ovid genutzt. Dabei erfolgte keine Beschränkung der Suche auf den Studientyp „randomisierte kontrollierte Studie“.

Die Suchstrategie setzt sich aus einer Kombination von Suchwortblöcken zur Indikation, Intervention und zum Studientyp zusammen. Die Suchstrategie wurde an die jeweilige Datenbank angepasst. Eine zeitliche Einschränkung erfolgte nicht. Es wurden Studien in deutscher und englischer Sprache berücksichtigt. Angaben zum Rechercheablauf sowie eine detaillierte Auflistung aller Suchstrategien bzw. aller Suchbegriffe findet sich im Anhang 4-A.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Die Suche in Studienregistern nach Studien des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte in den Studienregistern www.clinicaltrials.gov und im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP, unter: <http://apps.who.int/trialsearch/>).¹¹ Die Plattform www.clinicalstudyresults.org ist aktuell nicht verfügbar.

Als Schlagwörter wurden Brentuximabvedotin bzw. SGN-35 entsprechend den Eingabemöglichkeiten in den Suchfeldern der Datenbanken verwendet. Weitere

¹¹ Des Weiteren wurde die Internetseite www.alcl.com überprüft, ob weitere Studien vorliegen. Da es sich hier um kein Studienregister handelt, sondern lediglich um eine Informationsseite des Herstellers Seattle Genetics, welche auf clinicaltrials.gov verweist, werden keine Angaben in Anhang 4-B gemacht.

Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen. Die Suchstrategien wurden an die durchsuchten Plattformen angepasst und sind im Anhang 4-B dargestellt.

Nach Kapitel 5 § 12 Nr. 1 VerfO gilt der Zusatznutzen bei Arzneimitteln für seltene Leiden auf Grundlage der Zulassung und der sie begründenden Studien als belegt. Nachweise über den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 SGB V). Bei Orphan Drugs ist das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studie zu bestimmen. Im Rahmen der Zulassungsstudien für Brentuximabvedotin wurden keine prospektiv vergleichenden Studien durchgeführt. Daher kann auf Grundlage der Zulassungsstudien keine zweckmäßige Vergleichstherapie benannt werden. Es erfolgte daher keine Suche nach Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in den einzelnen Studienregistern. Es wurde die nicht randomisierte einarmige, offene Zulassungsstudie der Phase II (SG035-0003) zur Ermittlung des Zusatznutzens evaluiert.

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 Studien aus dem Ergebnis der Recherchen entsprechend den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 erfolgte von zwei Personen unabhängig voneinander. Diese stützten sich in ihrer Entscheidung dabei auf die im Voraus festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe 4.2.2). Voneinander abweichende Meinungen im Selektionsprozess wurden durch Diskussion in einen Konsens aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

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 des Behandlers
- 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 des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ist nach Kapitel 5 § 12 Nr. 1 VerfO in Verbindung mit § 5 Abs. 4 VerfO und § 5 Abs. 6 für Orphan Drugs nicht gefordert.

Um dem G-BA dennoch eine Einschätzung der Aussagesicherheit zu ermöglichen wurden die verwendeten Nachweise hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Die Bewertung erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht der Studien und nach den Vorgaben für nicht-randomisierte Studien sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte. Generell erschwerte das Fehlen einer Kontrollgruppe die Bewertung der Aussagekraft anhand der Vorgaben aus Anhang 4-G und führte per se zu einer Herabstufung bei der Bewertung der Aussagekraft.

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)¹². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-¹³ bzw. STROBE-Statements¹⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

¹² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

¹³ 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.

¹⁴ 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.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. 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). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

- Alter
- Geschlecht
- Ethnische Zugehörigkeit
- Body-Mass-Index
- Elektrokardiogramm
- ECOG Performance Status
- Pathologische Diagnose
- B-Symptomatik zu Studienbeginn
- Krankheitsstadium (I - IV)
- Krankheitsstatus (Rezidiv / Refraktär)
- Primär Refraktäre Erkrankung
- Summe der Querschnittsflächen dominanter Knoten oder knotenartiger Massen
- Vorangegangene tumorbedingte Strahlentherapien
- Anzahl der vorangegangenen Krebs-bedingten systemischen Therapie-regimen
- Mediane Progressionsfrei Überlebenszeit für das kürzlich angewandte Regime (Wochen)
- Anzahl vorangegangener ASCT

Um das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte zu bewerten, wurden die unten aufgeführten Endpunkte untersucht. Die Endpunkte bezogen sich auf folgende Aspekte des Nutzens einer medizinischen Intervention: Verlängerung des Überlebens (Mortalität), Verbesserung des Gesundheitszustandes,

Verkürzung der Krankheitsdauer (Morbidität), Verringerung von Nebenwirkungen und Verbesserung der Lebensqualität.

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Objektive Ansprechrate¹⁵
- Rate der kompletten Remission
- Progressionsfreies Überleben
- Ereignisfreies Überleben
- Rückgang der B-Symptomatik

Nebenwirkungen

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Lebensqualität

- Eine Messung der Lebensqualität, z.B. anhand von standardisierten und validierten Lebensqualitätsfragebögen, wurde im Rahmen der Studie nicht durchgeführt.

Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Brentuximabvedotin ist das einzige Arzneimittel mit einer Zulassung zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r CD30+ HL nach einer ASCT oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt. Es gibt in Anwendungsgebiet A keine allgemein anerkannte und effektive Behandlungsalternative, bei der Patienten ein vergleichbares OS von mehr als 20 Monaten aufweisen (Younes et al., 2012). Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung werden neben etablierten und allgemein anerkannten Endpunkten der Onkologie (u.a. objektive Ansprechrate und Überleben) Surrogatendpunkte zur Beurteilung des krankheitsmodifizierenden Effekts der medikamentösen Intervention herangezogen. Die European Medicines Agency (EMA) empfiehlt im Falle seltener Erkrankungen die Nutzung von Surrogatendpunkten, welche auf epidemiologischen, pathophysiologischen oder anderen Beweisen beruhen, als Substitut valider Endpunkte (European Medicines Agency, 2006). Die Validität dieser Surrogatendpunkte wird in Abschnitt 4.5.4 diskutiert.

Zur Validierung von Surrogatendpunkten ist in der Regel eine Meta-Analyse mehrerer Studien notwendig. Darüber hinaus soll die Validierung indikations- und interventions-

¹⁵ ORR, hier als objektive Ansprechrate bezeichnet, ist durch die FDA als Summe des PR und kompletter CR definiert (Food and Drug Administration, 2007).

spezifisch erfolgen. Eine Anforderung, die im Rahmen der frühen Nutzenbewertung schwer zu erfüllen ist; im Kontext eines Arzneimittels zur Behandlung einer seltenen Erkrankung unmöglich scheint: Die Zulassung von Brentuximabvedotin erfolgt auf der Basis einer nicht-vergleichenden Studie. Eine Meta-Analyse mehrerer Studien ist daher nicht möglich. Eine Validierung der Surrogatendpunkte anhand von alternativen Methoden bzw. der Anwendung des Konzeptes des sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) konnte nicht durchgeführt werden.

Mortalität – Gesamtüberleben

In den Studien zu Brentuximabvedotin wurde das Gesamtüberleben als die Zeit vom Start der Studienbehandlung bis zum Zeitpunkt des Todes unabhängig von der Todesursache dargestellt. Der Endpunkt OS ermöglicht damit eine unverzerrte und direkte Bewertung der Verlängerung des Überlebens und stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Morbidität – Rate der kompletten Remission gemäß IRF

Die Rate der CR ist definiert als der Anteil der Patienten mit kompletter Remission. In der Zulassungsstudie zu Brentuximabvedotin wurde die Beurteilung des Ansprechens nach den etablierten Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson et al.) durchgeführt. Die Beurteilung erfolgte durch ein unabhängiges und zentrales Komitee, was eine über alle Studienzentren hinweg konsistente und reproduzierbare Bewertung sicherstellte. Bei einer kompletten Remission liegen keine messbaren klinischen Belege für die Erkrankung vor und es treten keine krankheitsbedingten Symptome mehr auf (Cheson et al., 2007). Die Rate der CR ermöglicht die direkte Beurteilung der Verbesserung des Gesundheitszustandes und stellt daher einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Morbidität – Objektive Ansprechrate gemäß IRF

Die ORR ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus dem patientenrelevanten Endpunkt der CR und der PR. Im Zulassungskontext stellt die ORR die zentrale Zielvariable für Beurteilung der Wirksamkeit einer Intervention zur Behandlung des r/r HL dar, da sie einen klaren Beleg für die Antitumoraktivität liefert und bereits nach zwei bis drei Monaten gemessen werden kann (Food and Drug Administration, 2007; McCain, 2010). Im Hinblick auf die Seltenheit der Erkrankung, das Fehlen von Therapiealternativen und den innovativen Behandlungsansatz ist eine Validierung dieses vom IQWiG als Surrogat verstandenen Endpunktes anhand der vom IQWiG geforderten Methodik (Indikations- und Interventionspezifität, hohe Aussagesicherheit der Validierungsstudien – Meta-Analyse von RCT) (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) unmöglich. Aufgrund der Bindung der Nutzenbewertung von Orphan Drugs an die Evidenz aus den Zulassungsstudien wird der Endpunkt ORR verwendet, um das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin darzustellen.

Morbidität – Progressionsfreies Überleben gemäß IRF

Das PFS ist definiert als die Zeit von Behandlungsbeginn bis zur ersten Dokumentation der objektiven Tumorprogression oder Tod unabhängig von der Todesursache. Tumorprogression wurde in den Zulassungsstudien zu Brentuximabvedotin anhand der modifizierten Kriterien

des Ansprechens für maligne Lymphome nach Cheston bewerten. Die Beurteilungen wurden durch ein unabhängiges zentrales Komitee durchgeführt. Das PFS reflektiert damit das Tumorstadium und drückt so den Zeitraum bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes aus. In klinischen Studien wird die PFS daher sehr häufig als Endpunkt gewählt, da es den direkten klinischen Nutzen und auch das Risiko-Nutzen-Verhältnis darstellt (Cheson et al., 2007). Damit ist das PFS für die Bewertung der klinischen Wirksamkeit von Wirkstoffen gegen Tumorerkrankungen geeignet (Amit et al., 2010) und stellt das Surrogat für die Bewertung der Verbesserung des Gesundheitszustandes dar. Die Validierung des Surrogatendpunktes ist anhand der geforderten Kriterien nicht möglich (siehe oben), da keine randomisierte, kontrollierte Studie im Anwendungsgebiet und der Intervention vorliegt.

Morbidität – Ereignisfreies Überleben gemäß IRF

Das EFS gemäß IRF ist definiert als die Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zu jedem Therapieversagen, inklusive Erkrankungsprogression oder Unterbrechung der Behandlung aus jeglichem Grund (z.B. Krankheitsprogression, Toxizität, Patientenpräferenz, Initiierung einer neuen Behandlung außer Stammzelltransplantation ohne dokumentierte Progression, oder Tod). Besonders hinsichtlich der Sicherheit einer Therapie (Toxizität) hat das EFS eine hohe Bedeutung für die Bewertung. Damit steht das EFS in engem Zusammenhang mit der Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten bzw. der Verringerung von Nebenwirkungen (Cheson et al., 2007). Die Validierung des Surrogatendpunktes ist anhand der geforderten Kriterien nicht möglich, da keine randomisierte, kontrollierte Studie im Anwendungsgebiet und der Intervention vorliegt.

Morbidität – Rückgangrate B-Symptomatik

Die Rückgangrate der B-Symptomatik ist definiert als der Anteil der Patienten mit Lymphom-assoziierten B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust >10%) bei Baseline, die ein Abklingen aller B-Symptome zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlungszeit erreicht haben. Die B-Symptomatik steht in engem Zusammenhang mit hoch malignen lymphatischen Tumoren und wird daher als Lymphom-bedingtes Symptom angesehen. Die B-Symptomatik gilt als prognostisch ungünstiges Zeichen. Die Rückgangrate der B-Symptomatik gibt daher über die Beschreibung verschiedener Symptome direkten Aufschluss über den klinischen Nutzen und die Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten (Cheson et al., 2007).

Nebenwirkungen

Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden in den klinischen Studien zu Brentuximabvedotin gemäß der Standards des Good Clinical Practice (GCP) erfasst und ausgewertet. Da die Studien zu Brentuximabvedotin einarmig waren und somit auch hinsichtlich unerwünschter Ereignisse keinen direkten Vergleich zu einer Kontrollgruppe zuließen, ist eine Bewertung des Medikaments hinsichtlich einer Verringerung von Nebenwirkungen gegenüber einer Vergleichstherapie nicht möglich. Für die Bewertung des therapeutischen Nutzens eines Arzneimittels sind neben dem medizinischen Nutzen auch Schadensaspekte zu

berücksichtigen. Daher werden Daten zu UE, SUE, sowie Abbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse dargestellt und bewertet.

Die betrachteten Endpunkte wurden anhand der deskriptiven Statistik (Median, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum) beschrieben. Absolute und relative Häufigkeiten (in Prozent) wurden zur Beschreibung von kategoriellen Variablen verwendet. Exakte zweiseitige 95% KI für relative Häufigkeiten wurden mit der F-Verteilungs-Methode nach Collett berechnet.

Für Time-to-Event Daten wurden mediane Überlebenszeiten und dazugehörigen 95% KI nach Kaplan-Meier-Methodik präsentiert.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. 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 Effekten¹⁶ 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 anhand des Odds Ratio 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 verwendet¹⁷ 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 Heterogenität¹⁸ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervalls dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese

¹⁶DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

¹⁷Deeks 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.

¹⁸Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Da der Zulassung von Brentuximabvedotin im Anwendungsgebiet A nicht-kontrollierte Einzelstudien bzw. gepoolte Analysen aus Fallserien zugrunde liegen, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt und auf eine Beschreibung der meta-analytischen Methodik verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sofern in der Einzelstudie adressiert, wurden Sensitivitätsanalysen dargestellt. Diese bezogen sich z.B. auf die Variation der Auswertungspopulation (Per Protocol (PP) statt ITT) sowie auf eine differenzierte Betrachtung des Tumoransprechens abhängig vom Bewerter und unterschiedliche Daten cut-offs.

Für die gepoolte Analyse der Daten für ASCT-naive Patienten aus unterschiedlichen nicht-kontrollierten Studien und NPP wurden keine derartigen Sensitivitätsanalysen präsentiert. Wenn vorhanden wurden die Ergebnisse separat für die Patienten aus klinischen Studien und NPP berichtet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen

Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte 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. 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.

Subgruppenanalysen dienen der Identifizierung von möglichen Effektmodifikatoren und sind hilfreich bei der Identifikation von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Entsprechend der Vorgaben des G-BA und der Methodik des IQWiG sollen potentielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstest untersucht werden. Interaktionstests sind allerdings im Rahmen nicht-kontrollierter Studien nicht möglich. Ein Interaktionstest untersucht, ob sich der wahre Therapieeffekt (Unterschied zwischen zwei Therapiegruppen) zwischen den Subgruppen unterscheidet. Bei einer einarmigen Therapiestudie ist eine Differenzierung zwischen einer potentiellen Effektmodifikation und einem Effekt durch einen (therapieunabhängigen) prognostischen Faktor oder unterschiedlicher Basisrisiken nicht möglich. Daher sind die im Ergebnisteil präsentierten Subgruppenresultate vorsichtig zu interpretieren. Eine Konstanz der Resultate über

Subgruppen hinsichtlich prognostischer Faktoren hinweg ist allerdings positiv zu werten. In der Literatur werden B-Symptomatik vor Therapiebeginn (Baseline) und die Dauer der progressionsfreien Zeit nach ASCT (≤ 1 Jahr, > 1 Jahr) als prognostische Faktoren beschrieben (Majhail et al., 2006; Müller et al., 2012). Patienten mit einer vorhandenen B-Symptomatik und einer frühen Progression (innerhalb eines Jahres) nach ASCT gelten als solche mit einer ungünstigen Prognose.

Im Studienprotokoll wurden folgende Subgruppen und Trennpunkte a priori festgelegt. Die gewählten Trennpunkte für die Alterskategorien entsprechen der üblichen Differenzierung der geriatrischen bzw. pädiatrischen Patienten.

- Alter (12-17 Jahre, 18-64 Jahre und ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Baseline Gewicht (≤ 100 kg, > 100 kg)
- vorangegangene Strahlentherapie (ja, nein)
- ECOG Performance Status bei Baseline (0, 1)
- Baseline B-Symptomatik (vorhanden, nicht vorhanden)
- Anzahl der Behandlungen vor ASCT (≤ 2 , > 2)
- Anzahl der Behandlungen nach ASCT (0, ≥ 1)
- Kategorisierte Zeit zwischen ASCT und Rezidiv nach ASCT (≤ 1 Jahr, > 1 Jahr)

Die Subgruppenanalyse wurde für folgende Endpunkte durchgeführt:

- Summe der Querschnittsflächen gemäß IRF
- Rückgangrate B-Symptomatik
- Rate der kompletten Remission gemäß IRF
- Progressionsfreies Überleben gemäß IRF
- Gesamtüberleben
- Ereignisfreies Überleben

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 möglich¹⁹. 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“²⁰, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“²¹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“²², 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 ist²³. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen²⁴.

¹⁹Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

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

²¹Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

²²Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

²³B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

²⁴Song 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.

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

- *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.*

Das unkontrollierte Design der Zulassungsstudie machte keinen adjustierten indirekten Vergleich möglich. Indirekte Vergleiche wurden somit nicht durchgeführt. Daher wird auf eine Beschreibung der Methodik indirekter Vergleiche an dieser Stelle verzichtet.

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)
- Nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen ist die Vorlage von Evidenz zum Nutzen und Zusatznutzen nicht gefordert. Unberührt hiervon bleibt die Notwendigkeit, das Ausmaß des Zusatznutzens zu bewerten und Patientengruppen mit therapeutischem Zusatznutzen zu benennen. Um dem G-BA eine nachvollziehbare Bewertung zu liefern wird im Folgenden die Evidenz, die Grundlage der positiven Zulassungsentscheidung war, dargestellt und zusammengefasst.

Keine der für diese Bewertung relevanten Studien, war eine randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT), keine war kontrolliert. Daher enthalten weder der Abschnitt 4.3.1 noch die Abschnitte 4.3.2.1 und 4.3.2.2 Resultate. Aussagen über den Zusatznutzen werden auf der Basis von Unterlagen aus Abschnitt 4.3.2.3 getroffen.

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

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

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

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

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

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

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
SGN35-005, AETHERA Studie (NCT01100502)	nein	laufend	72 Monate	Brentuximabvedotin; Placebo
C25001 (NCT01578499)	nein	laufend	60 Monate	Brentuximabvedotin; Methotrexat oder Bexaroten

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 sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die angegebenen Informationen bilden den Studienstatus vom 06.08.2012 ab.

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
SGN35-005 (NCT01100502)	Es liegen keine Ergebnisse vor. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist bei Orphan Drugs auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012c).
C25001 (NCT01578499)	Es liegen keine Ergebnisse vor. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist bei Orphan Drugs auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012c).

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich

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

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

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

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

Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche sind im Abschnitt 4.3.2.3.1.2 beschrieben.

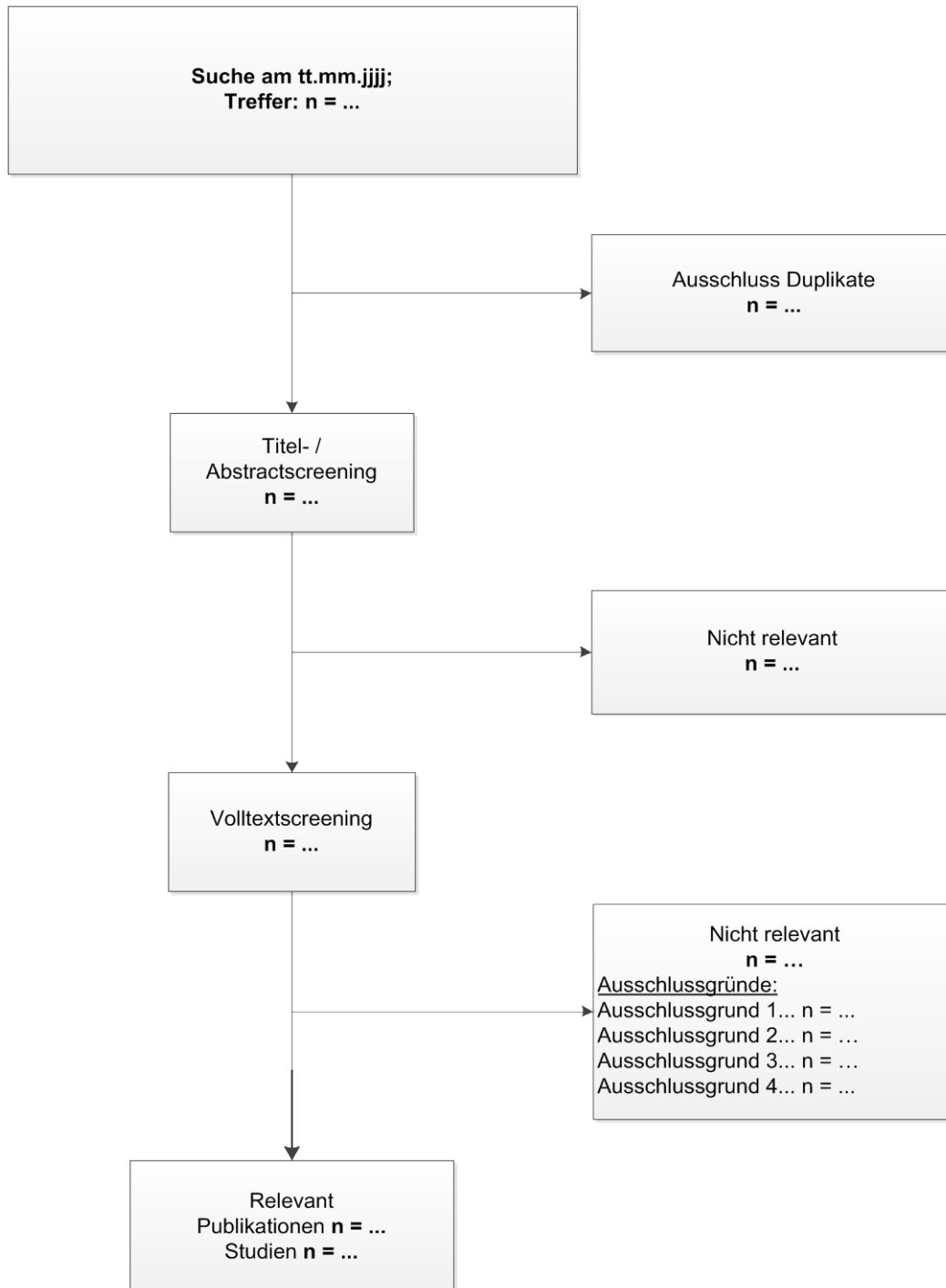


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 dargestellt.

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 (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
Nicht zutreffend.			
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

Ergebnisse der Recherche in Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.3 dargestellt.

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 für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Es wurden keine für die Fragestellung relevanten RCT identifiziert.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-Fzu 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
Nicht zutreffend						

RCT: Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	Nicht zutreffend					

ITT: Intent-to-Treat

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 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin durchgeführt.

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. 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.

4.3.2.1.2 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 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-16: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

ITT: Intent-to-Treat

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 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

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

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

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. 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-G. 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-G.

Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
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 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
Nicht zutreffend.				

ITT: Intent-to-Treat

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nichtrandomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

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 nichtrandomisierten 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. Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.3.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-23: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungssstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
SG035-0003 (NCT00848926)	ja	laufend	18 Monate	Brentuximabvedotin
SG035-0004 (NCT00866047)	ja	laufend	24 Monate	Brentuximabvedotin
SGN35-008 (NCT01026415)	nein	laufend	36 Monate	Midazolam +/- Brentuximabvedotin; Brentuximabvedotin +/- Rifampin; Brentuximabvedotin +/- Cetoconazole; Brentuximabvedotin
SGN35-007 (NCT01026233)	nein	abgeschlossen	19 Monate	Brentuximabvedotin
2011-001240-29 (NCT01492088)	nein	laufend	72 Monate	Brentuximabvedotin
SGN35-009 (NCT01060904)	nein	laufend	34 Monate	Brentuximabvedotin mit ABVD, Brentuximabvedotin mit AVD
SG035-0002 (NCT00649584)	nein	abgeschlossen	23 Monate	Brentuximabvedotin; Brentuximabvedotin und Gemcitabin
SGN35-006 (NCT00947856)	nein	laufend	56 Monate	Brentuximabvedotin
SGN35-011 (NCT01309789)	nein	laufend	60 Monate	Brentuximabvedotin, Cyclophosphamid, Prednison, Doxorubicin, Vincristin
JPRN-yespicCTI-111650 (JapicCTI-111650)	nein	laufend	22 Monate	Brentuximabvedotin
SG035-0001 (NCT00430846)	nein	abgeschlossen	22 Monate	Brentuximabvedotin
TB-BC010088	nein	laufend	38 Monate	Brentuximabvedotin

ABVD=Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin, Bleomycin, AVD=Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-23 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-23 beziehen sich auf den Stand vom 06.08.2012.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-23 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
SG035-0004 (NCT00866047)	Die Studienpopulation entspricht nicht der betrachteten Patientenpopulation. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist bei Orphan Drugs auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012c).
SGN35-008 (NCT01026415)	Die Studienpopulation entspricht nicht der betrachteten Patientenpopulation. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist bei Orphan Drugs auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012c).
SGN35-007 (NCT01026233)	Die Studienpopulation entspricht nicht der betrachteten Patientenpopulation. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist bei Orphan Drugs auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012c). Daten einzelner ASCT naiver Patienten aus dieser Studie wurden für die Fragestellung A2 analysiert.
2011-001240-29 (NCT01492088)	Studienpopulation entspricht nicht der betrachteten Patientenpopulation. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist bei Orphan Drugs auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012c).
SGN35-009 (NCT01060904)	Es liegen keine Ergebnisse vor. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist bei Orphan Drugs auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012c).
SG035-0002 (NCT00649584)	Die Studienpopulation entspricht nicht der betrachteten Patientenpopulation. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist bei Orphan Drugs auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012c). Daten einzelner ASCT naiver Patienten aus dieser Studie wurden für die Fragestellung A2 analysiert.
SGN35-006 (NCT00947856)	Es liegen keine Ergebnisse vor. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist bei Orphan Drugs auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012c).
SGN35-011 (NCT01309789)	Es liegen keine Ergebnisse vor. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist bei Orphan Drugs auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012c).

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
JPRN-yespicCTI-111650 (JapicCTI-111650)	Es liegen keine Ergebnisse vor. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist bei Orphan Drugs auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012c).
SG035-0001 (NCT00430846)	Studienpopulation entspricht nicht der betrachteten Patientenpopulation. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist bei Orphan Drugs auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012c). Daten einzelner ASCT naiver Patienten aus dieser Studie wurden für die Fragestellung A2 analysiert.
TB-BC010088	Es liegen keine Ergebnisse vor. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist bei Orphan Drugs auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012c). Daten einzelner ASCT naiver Patienten aus dieser Studie wurden für die Fragestellung A2 analysiert.

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation)

Die in Tabelle 4-26 aufgelisteten Studien werden für die Nutzenbewertung herangezogen

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

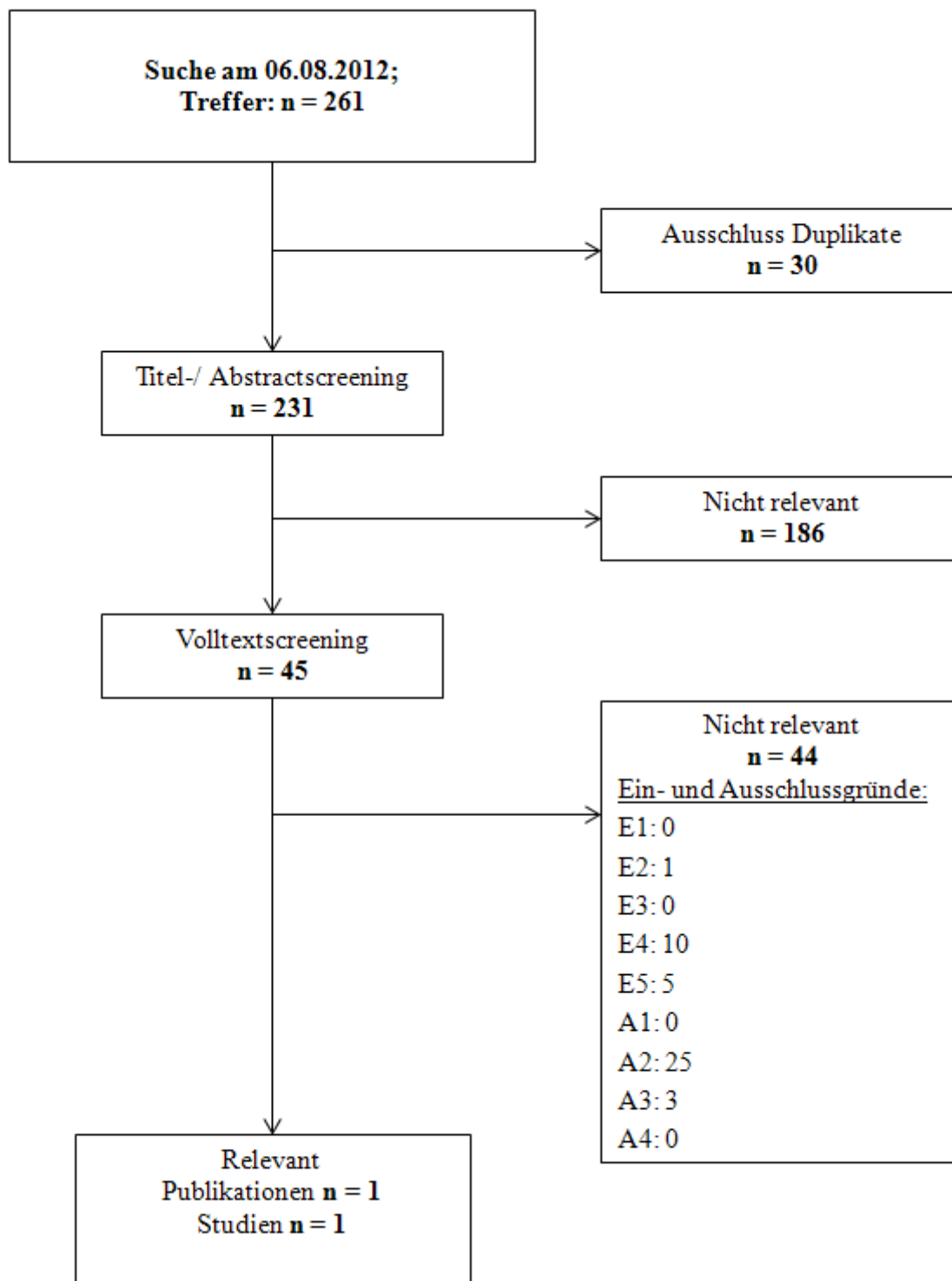


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Selektionsprozess für Brentuximabvedotin

Abbildung 3 zeigt das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche nach Studien in bibliografischen Datenbanken (Ovid) und Studienregistern (clinicaltrials.gov, ICTRP) gemäß der prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien.

Für Brentuximabvedotin wurde mehr als 12 Monate vor Dossiereinreichung bereits eine Zulassung erteilt. Brentuximabvedotin wurde im August 2011 in den USA zugelassen. Die bibliografische Literaturrecherche vom 06.08.2012 ergab 261 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten verblieben 231 Treffer. Diese wurden von zwei unabhängigen Reviewern geprüft. Dabei konnten 45 Treffer für das Volltextscreening identifiziert werden. Nach Prüfung auf Relevanz wurden 44 Treffer ausgeschlossen, da sie die gegebenen Ein- und Ausschlusskriterien nicht erfüllten. Somit konnte jeweils eine Studie und Publikation in der bibliografischen Literaturrecherche für das zu untersuchende Anwendungsgebiet A identifiziert werden (siehe Abbildung 3). Hierbei handelt es sich um eine Publikation der Zulassungsstudien und die Zulassungsstudie SG035-0003. Die potentiell relevanten Publikationen, die sich auf die Zulassungsstudie beziehen, wurden ausgeschlossen, wenn es sich dabei lediglich um Abstracts oder Poster handelte, bzw. die Publikationen keine relevante Zusatzinformation im Vergleich zum Studienbericht beinhalteten. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-C gelistet.

Der G-BA legt fest, „dass bei Orphan Drugs das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen ist“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012c). Daher wird nur die für die Zulassung relevante Studie betrachtet.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-23) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-25: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (HL) (SG035-0003)	clinicaltrials.gov [NCT00848926, (Clinicaltrials.gov, 2011a)] ICTRP [NCT00848926, (International Clinical Trials Registry Platform, 2011c)]	ja	nein
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

HL: Hodgkin-Lymphom

Es konnte eine Studie mit vorliegenden Ergebnissen für das Anwendungsgebiet A identifiziert werden. Bei der Studie handelt es sich um die vorliegende Zulassungsstudie der Phase II.

Vom G-BA wird festgelegt, „dass bei Orphan Drugs das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen ist“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012c). Daher wird nur die für die Zulassung relevante Studie betrachtet. Die bibliografische Recherche, sowie die Suche in Studienregistern ergab über die Zulassungsstudie hinaus keine weitere Publikation bzw. keine Studie mit Ergebnissen, die relevant für dieses Dossier gewesen wären.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Studien 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 für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

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

Tabelle 4-26: Studienpool mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^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						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
Zulassungsstudie						
SG035-0003	Ja	ja	nein	ja [Seattle Genetics, Inc., (Amit et al., 2010; Seattle Genetics Inc., 2011)]	ja [NCT00848926, clinicaltrials.gov; (Clinicaltrials.gov, 2011a), ICTRP, (International Clinical Trials Registry Platform, 2011c)]	ja (Chen et al., 2010; Younes et al., 2012)
Weitere für die Zulassung vorgelegte Daten						
Resultate der Patientengruppe ASCT naiver Patienten ^d	nein	Ja		n.a. (EPAR)	n.a.	n.a.
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Aus den Studien SG035-0001, SG035-0002, SG035-007, TB-BC010088 sowie 2 Fallserien aus Named Patient Programs</p>						

ASCT: Autologes Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation)

Vom G-BA wird festgelegt, „dass bei Orphan Drugs das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen ist“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012c). Daher wird nur die für die Zulassung relevante Studie SG035-0003 (Amit et al., 2010) im Anwendungsgebiet A1 betrachtet. Zudem konnten bis auf die Zulassungsstudie SG035-0003 (Amit et al., 2010) keine weiteren relevanten Studien für Anwendungsgebiet A identifiziert werden.

Da die Studie SG035-0003 nur für die Patientengruppe aus Therapiesituation A1 (Patienten nach ASCT) relevant war, und keine Studie identifiziert werden konnte, die in ihrer Gesamtheit die Fragestellung A2 (Patienten, für zwei Vortherapien hatten) adressierte, wurden hierfür die im Rahmen des Zulassungsprozesses vorgelegten Daten zu ASCT naiven Patienten mit vorangegangenen Chemotherapien herangezogen. Die Daten stammen von Patienten aus den Studien SG035-0001, SG035-0002, SG035-007, der laufenden Studie TB-BC010088 sowie von Patienten aus zwei Fallserien aus NPP. Weder die Studien noch die Fallserien sind publiziert. Datenquellen für die Beantwortung der Fragestellung A2 sind der CHMP Assessment Report (European Medicines Agency und Committee for Medicinal Products for Human Use, 2012) bzw. die Antworten des pU auf die Tag 180 Fragen (Takeda Pharma GmbH, 2012b; Takeda Pharma GmbH, 2012a).

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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.

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-27: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Therapiesituation A1						
SG035-0003	Einarmige, offene, multizentrische Zulassungsstudie der Phase II	Patienten ab 12 Jahren (USA-Zentren) bzw. 18 Jahren, welche an einem r/r HL leiden, im Vorfeld eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) erhalten haben und histologisch CD30-positiv sind.	Brentuximabvedotin 1,8 mg/kg intravenös als Infusion, am Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus (n=102) Gabe von mindestens 8 Zyklen (per Protokoll), maximale Gabe von 16 Zyklen.	18 Monate Behandlung: 1 bis max. 16 Zyklen (21-Tage pro Zyklus) Follow-up: Alle 12 Wochen bis zum Behandlungsende oder Tod des Patienten. Langzeit-Follow-up: Bis zum Tod des Patienten oder r/r HL und Studienabschluss.	25 Studienzentren (19 USA, 3 Frankreich, 2 Kanada, 1 Italien) 02/2009 - 08/2010 Follow-up-Untersuchung laufend	Primärer Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR*) gemäß IRF Sekundäre Endpunkte: - Rate der CR gemäß IRF - PFS gemäß IRF - OS Explorative Endpunkte: - EFS - Rückgangsrate B-Symptomatik Sicherheitsvariablen: - Unerwünschte Ereignisse Tod und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Therapiesituation A2 – aus den aufgeführten Studien wurden lediglich einzelne Patienten selektiert						
SG035-001 A Phase I Dose Escalation Study of SGN-35 in Patients with Relapsed/Refractory CD30-Positive Hematologic Malignancies	Einarmige, offene, multizentrische Dosis-Eskalations-Studie Phase I	Patienten ab 18 Jahren, welche an einem r/r hämatologischen Tumor leiden, im Vorfeld eine autologe Stammzell-transplantation (ASCT) erhalten haben und histologisch CD30+ sind	Brentuximabvedotin 0,6-3,6 mg/kg intravenös als Infusion an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tage-Zyklus (n=45) Gabe von mindestens 2 Zyklen (per Protokoll), maximale Gabe von 6 Zyklen	33 Monate Behandlung: 2 bis 6 Zyklen (21 Tage pro Zyklus) Follow-up: 28 Tage nach der letzten Behandlung	4 Studienzentren (USA) 11/2006 – 07/2009	Primärer Studienziel: Definition eines Sicherheitsprofils von Brentuximabvedotin bei Patienten mit rezidierten oder refraktären hämatologischen CD30-positiven Tumoren Sekundäre Endpunkte: - Rate der CR nach 2 Zyklen - Rate der PR nach zwei Zyklen - PFS - OS - Dauer des Ansprechens der CR - Dauer des Ansprechens der PR
SG035-002	Einarmige, offene, multizentrische Dosis-Eskalations-Studie Phase I	Patienten ab 12 Jahren, welche an einem r/r hämatologischen Tumor leiden, im Vorfeld eine autologe Stammzell-transplantation (ASCT) erhalten haben und histologisch CD30+ sind	Brentuximabvedotin 0,4-1,8 mg/kg intravenös als Infusion am Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus (n=44) Gabe von mindestens 2 Zyklen, maximale Gabe von 12 Zyklen	24 Monate Behandlung: 2 bis 12 Zyklen (28 Tage pro Zyklus) Follow-up:	5 Studienzentren (USA) 03/2008 – 02/2010	Primärer Endpunkt: Bestes klinisches Ansprechen nach Untersucherbeurteilung 22-28 Tage nach jedem zweiten Zyklus Sekundäre Endpunkte: Dauer des Ansprechens, ORR, PFS, OS, Rückgang der B-Symptomatik

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
SG035-007	Einarmige, offene, multizentrische Zulassungsstudie der Phase I	Erwachsene Patienten mit CD30-positiven Tumoren	Brentuximabvedotin 1,8 mg/kg intravenös als Infusion, am Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus (n=52)	18 Monate	9 Studienzentren (8 USA, 1 Deutschland) 02/2010 - 08/2011	(QTC Studie)
TB-BC010088	Einarmige, offene, multizentrische Phase I/II	Patienten ab 20 Jahren mit CD30-positivem Hodgkin Lymphom oder sALCL	Brentuximabvedotin 1,2 bzw. 1,8 mg/kg intravenös als Infusion, am Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus (n=17-23)	38 Monate	ca. 9 Studienzentren 10/2011 – 12/2014	Dosis limitierende Toxizität, UE, Gewicht, Vitalzeichen, EKG, Laborparameter, ORR, CR, OS, Rückgang der B-Symptomatik
*ORR: Objektive Ansprechrate definiert als Anteil der Patienten mit kompletter Remission (CR) oder partieller Remission (PR)						

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); CR: Complete Remission (Komplette Remission); EFS: Event-free Survival (Ereignisfreies Überleben); HL: Hodgkin-Lymphom; IRF: Independent Review Facility (Unabhängige Auswertungsstelle); ORR: Objective Response Rate (Objektive Ansprechrate); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); PR: Partielle Remission; r/r: rezidivierend oder refraktär; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Interventionen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Vorangegangene Therapie
Therapiesituation A1		
SG035-0003	Brentuximabvedotin 1,8 mg/kg 1 intravenöse Infusion, Tag 1 eines 21- Tage-Zyklus (max. 16 Zyklen)	Autologe Stammzelltransplantation (ASCT) Zwei vorangegangene Therapien (z.B. Chemotherapie)
Therapiesituation A2 - aus den aufgeführten Studien wurden lediglich einzelne Patienten selektiert		
SG035-001		
SG035-002		
SG035-007		
TB-BC010088		

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation)

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Demographie – Weitere Untersuchungen

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) MW (SD)	Geschlecht m /w (%)	BMI (kg/m ²) MW (SD)	Ethnizität n (%)
SG035-0003 Brentuximabvedotin	102	34,1 (12,2) Median: 31,0 Range: 15-77	m: 48 (47) w: 54 (53)	25,0 (6,0) Median: 23,4 Range: 15- 46	Asiatisch: 7 (7) Schwarz oder Afroamerikanisch: 5 (5) Kaukasisch: 89 (87) Andere: 1 (1)
Patientengruppe ASCT naiver Patienten ^a Brentuximabvedotin	59	27 Median: 35,0 Range: 12-88	37 (62,7) 22 (37,3)	k.A.	k.A.
<p>m: männlich ;MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Merkmal SD: Standardabweichung; w: weiblich a: aus den Studien SG035-0001, SG035-0002, SG035-007, TB-BC010088 sowie 2 Fallserien aus Named Patient Programs</p>					

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Baseline Charakteristika — weitere Untersuchungen

Studie Gruppe	N	EKG n (%)	ECOG Performance Status (%)
SG035-0003 Brentuximabvedotin	102	Normal: 60 (59) Abnormal: 42 (41)	0: 42 (41) 1: 60 (59)
Patientengruppe ASCT naiver Patienten ^a Brentuximabvedotin	59	keine Angaben	0: 22 (37,3) 1: 23 (39,0) 2: 10 (16,9) 3: 4 (6,8)
N: Anzahl Patienten in Auswertung n: Anzahl Patienten mit Merkmal a: aus den Studien SG035-0001, SG035-0002, SG035-007, TB-BC010088 sowie 2 Fallserien aus Named Patient Programs			

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

Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Baseline Charakteristika – Weitere Untersuchungen

Studie Gruppe	N	Histologische Bestätigung der Diagnose (HL CD30+) n (%)	Baseline-B-Symptomatik (1. Tag bei 1. Zyklus) n (%)	Stadium n (%)	Krankheitsstatus ¹ n (%)	Primär refraktäre Erkrankung ² n (%)
SG035-0003 Brentuximabvedotin	102	102 (100)	Gesamt: 35 (34) Fieber: 12 (12) Nachtschweiß: 28 (27) Gewichtsverlust >10%: 6 (6)	I: 4 (4) II: 47 (46) III: 27 (26) IV: 20 (20) unbekannt: 4 (4)	Rezidiv: 59 (58) Refraktär: 43 (42)	72 (71)
Patientengruppe ASCT naiver Patienten ^a Brentuximabvedotin	59	59 (100)	Ja:23 (39,0) Nein:35 (59,3) Unbekannt: 1 (1,7)	I: 1 (1,7) II: 16 (27,1) III: 14 (23,7) IV: 21 (35,6) unbekannt: 7 (11,9)		

a: aus den Studien SG035-0001, SG035-0002, SG035-007, TB-BC010088 sowie 2 Fallserien aus Named Patient Programs

1 Rezidiv=bestes Ansprechen auf letzte vorangegangene Therapie: komplette Remission (CR) oder partielle Remission (PR), Refraktär=bestes Ansprechen auf letzte vorangegangene Therapie: stabile Erkrankung (SDI) oder progrediente Erkrankung (PD).

2 Kein CR oder Rezidiv innerhalb von 3 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie..

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

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Baseline Charakteristika– Weitere Untersuchungen

Studie Gruppe	N	Summe der Querschnittsflächen ⁴ dominanter Knoten oder knotenartiger Massen gemäß IRF (cm ²) n=99	Jede vorangegangene tumorbedingte Strahlentherapie n (%)	Anzahl der vorangegangenen Krebs-bedingten systemischen Therapie-regimen ⁵ n	Mediane PFS ⁷ für das zuletzt angewandte Regime (Wochen, 95% KI)	Anzahl der vorangegangenen ASCT n (%)
SG035-0003 Brentuximabvedotin	102	MW: 32,64 (37,06) MD: 20,42 (1,8 / 224,1)	67 (66)	MW: 4,0 (2,1) MD: 3,5 (1 / 13)	26,6 (19,0; 31,3)	1: 91 (89) 2: 11 (11)
Patientengruppe ASCT naiver Patienten ^a Brentuximabvedotin						
Patientengruppe ASCT naiver Patienten ^a (1,8 mg/kg) Brentuximabvedotin						
<p>a: aus den Studien SG035-0001, SG035-0002, SG035-007, TB-BC010088 sowie 2 Fallserien aus Named Patient Programs</p> <p>4 Summe der Querschnittsflächen von mehr als 6 der größten dominanten Knoten oder nodalen Massen.</p> <p>5 Beinhaltet Chemotherapie, welche für Stammzellmobilisation gegeben wird.</p> <p>6 Vorangegangenes systemisches, tumorbedingtes Behandlungstherapie-regime vor oder nach ASCT, Stammzellmobilisation ausgeschlossen. CR: Komplette Remission, PR: partielle Remission, SDI: stabile Erkrankung, PD: progrediente Erkrankung</p> <p>7 Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß IRF.</p>						

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

Therapiesituation A1: Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r CD30+ HL nach einer ASCT:

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin in der Therapiesituation A1 wurde die multizentrische, offene und einarmige Zulassungsstudie SG035-0003 der Phase II herangezogen. Die Studie wurde ohne Vergleichsgruppe durchgeführt, da speziell für hoch behandlungsrefraktäre CD30+ HL Patienten weder von Food and Drug Administration (FDA), EMA oder Health Canada Wirkstoffe zugelassen sind. Daher entschied sich der Studiensponsor (Seattle Genetics Inc., 2010d) für die Evaluierung der Wirksamkeit von Brentuximabvedotin 1,8 mg/kg anhand einer einarmigen Studie und der Überprüfung der ORR als primärem Endpunkt durch eine IRF. Zur Unterstützung dieser Strategie wurde mit der FDA eine Übereinstimmung in Form eines Special Protocol Assessment (SPA) getroffen (Seattle Genetics Inc., 2010d).

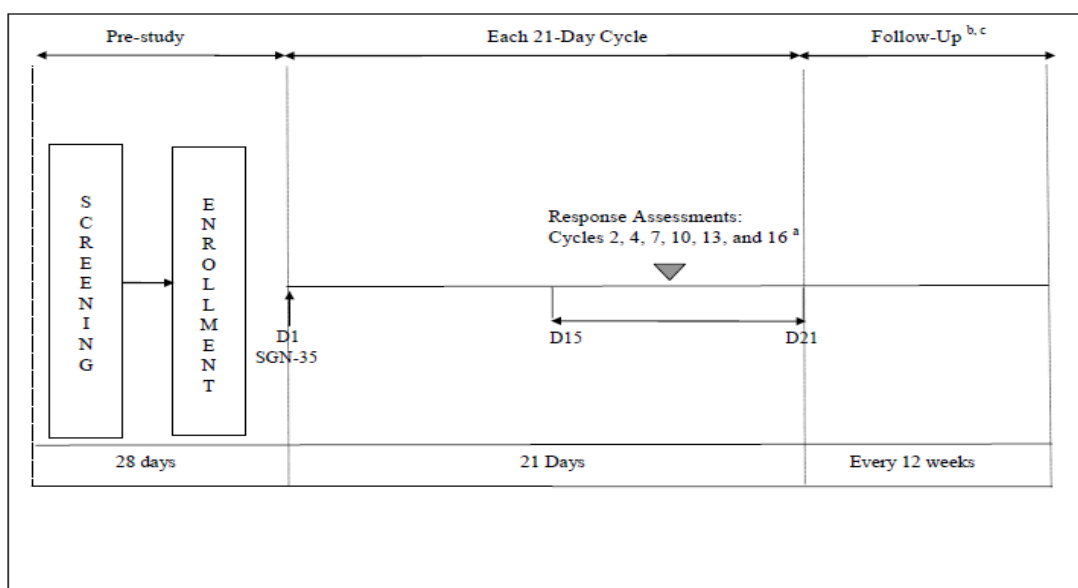
Die Studie untersuchte die Gabe von Brentuximabvedotin 1,8 mg/kg als intravenöse Infusion am ersten Tag eines 21-Tage-Zyklus von mindestens 8 Zyklen (per Protokoll) bis maximal 16 Zyklen. Eine Behandlung mit Brentuximabvedotin erfolgte bis zu einem solchen Zeitpunkt, an dem 16 Zyklen abgeschlossen waren oder bis eine Progression der Tumorerkrankung festgestellt wird, was immer zuerst eintritt.

Die Studie SG035-0003 wurde an 25 Studienzentren in den USA, Frankreich, Kanada und Italien durchgeführt. Es wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximabvedotin in der Dosierung von 1,8 mg/kg als intravenöse Infusion untersucht. In die Studie wurden weibliche und männliche Patienten ab 12 Jahren (US-Zentren) bzw. 18 Jahren (nicht-US-Zentren) mit r/r HL eingeschlossen, bei denen immunhistologisch eine CD30+ Expression nachgewiesen wurde. Insgesamt wurden 102 Patienten in die Studie aufgenommen.

Insgesamt wurden 102 Patienten in die Studie SG035-0003 eingeschlossen. Das mediane Alter der in die Studie eingeschlossenen Patienten betrug 31 Jahre (Spannweite von 15 bis 77 Jahre). Die Hälfte aller Patienten war weiblich (53%) und die Mehrheit weiß (87%). Die meisten Patienten hatten eine Erkrankung im Stadium II (46%) oder Stadium III (26%) bei Erstdiagnose. Mit einem Median von 3,5 (Spannweite von 1 bis 13) vorangegangenen tumorbedingten systemischen Therapien (ausgenommen ASCT) waren die meisten Patienten bereits massiv vorbehandelt. Bei allen Patienten war bereits gemäß Einschlusskriterium eine ASCT durchgeführt worden. Eine primär refraktäre Erkrankung lag bei 72% der Patienten vor. Diese sind definiert als Patienten, die keine komplette Remission erreichen konnten oder innerhalb von 3 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidiert waren. In Bezug auf die zuletzt durchgeführte Therapie war bei 58% der Patienten eine rezidierte und bei 42% eine refraktäre Erkrankung vorhanden.

Das Studienprotokoll sieht Langzeit-Follow-up Beurteilungen (einschließlich krankheitsfreie Statusinformationen) alle 12 Wochen, bis zum Tod des Patienten oder Ende der Studie, je nachdem was zuerst eintritt vor. Patienten, die die Studienbehandlung ohne Krankheitsprogression abgebrochen haben (ein Ansprechen entsprechend einer stabilen Erkrankung oder besser) wurden (und werden) alle 12 Wochen einer Computertomographie (CT)-Untersuchung unterzogen, bis eine Progression der Erkrankung eintritt. Liegt keine Progression nach Behandlungsende vor, werden alle Patienten alle 12 Wochen einer CT-Untersuchung unterzogen, bis eine Progression oder ein Rezidiv eintritt. Dabei werden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Brentuximabvedotin erhalten haben, in das Follow-up aufgenommen, um das Überleben und den Krankheitsstatus alle 12 Wochen bis zum Tod des Patienten oder Studienabschluss zu evaluieren, je nachdem, was früher eintrat. Bei Patienten, die die Studienteilnahme aus einem anderen Grund als Krankheitsprogression oder den Beginn einer protokollverletzenden Therapie abgebrochen haben, wurde alle 12 Wochen bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder eines Rezidiv eine CT-Untersuchung durchgeführt (Abbildung 4).

Die Gründe für die Studienabbrüche werden dokumentiert. Ziel ist es, den Patienten bis zum Tod oder Studienende zu beobachten.



- a CT scans were to be done at Cycles 2, 4, 7, 10, 13, and 16. PET scans were to be done at Cycles 4 and 7. No additional PET scanning was required beyond Cycle 7 unless clinically indicated.
- b Included End of Treatment (EOT) assessment 30 ± 7 days after the last dose of brentuximab vedotin.
- c All patients were to be followed for survival and disease status every 12 weeks until death or study closure. Patients who discontinued study treatment with stable disease or better were to have CT scans done every 12 weeks until disease progression or relapse.

Quelle: (Amit et al., 2010)

Abbildung 4: Studienschema SG035-0003 – weitere Untersuchungen

Therapiesituation A2: Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r CD30+ HL nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt

Für die Therapiesituation A2 gab es keine relevante Einzelstudie. Daher wurden im Zulassungsprozess Daten relevanter Patienten aus einzelnen Phase I Studien sowie Fallserien aus NPP vorgelegt und zusammengefasst, die ASCT naiv waren. Die Patienten stammten aus der Phase I Studie SG035-0001 (n=10), SG035-0002 (n=10), SG035-007 (n=7), der Phase I/II Studie TB-BC010088 (n=6) sowie den NPP Case Series 1 (n=14) und 2 (n=12). Da für die Therapiesituation A2 lediglich einzelne Patienten aus den genannten Studien betrachtet wurden, werden nicht die Patientencharakteristika der Einzelstudien zusammengefasst, sondern die Charakteristika der betrachteten Patientengruppe.

Insgesamt wurden 59 ASCT naive Patienten im Rahmen dieser Studien und NPP mit Brentuximabvedotin behandelt. Diese Patienten erhielten Brentuximabvedotin in unterschiedlichen Dosierungen. Die zulassungskonforme Dosierung von 1,8 mg/kg erhielten 41 von diesen 59 Patienten (SG035-0001: n=2, SG035-0002: n=0), SG035-007: n=7, TB-BC010088: n=6, NPP Case Series 1: n=14, Series 2: n=12). Tabelle 4-29 bis einschließlich Tabelle 4-32 fassen die Charakteristika der Patientenpopulation zusammen.

Wie aus den Tabellen Tabelle 4-29 bis einschließlich Tabelle 4-32 hervorgeht waren die Patienten mit r/r HL ohne ASCT typischerweise solche mit fortgeschrittenerer Krankheit. 59% der 59 Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnose bereits im Stadium III (23,7%) oder IV (35,6%). Eine B-Symptomatik, die als ungünstiger prognostischer Faktor gilt, war vor Therapiebeginn bei 39% der Patienten (n=59) vorhanden.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte Studien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte
			Patient	Behandler		
SG035-0003	nein	nein	nein	nein	nein	nein
ASCT naive Patienten ^a	nein	nein	nein	nein	nein	nein
a: aus den Studien SG035-0001, SG035-0002, SG035-007, TB-BC010088 sowie 2 Fallserien aus Named Patient Programs						

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ist nach Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Verfo in Verbindung mit § 5 Abs. 4 Verfo und § 5 Abs. 6 nicht notwendig. Um dennoch eine Einschätzung der Aussagesicherheit der angeführten Nachweise zu erlauben wurde deren Verzerrungspotenzial bewertet.

Therapiesituation A1 (Behandlung von r/r HL Patienten nach ASCT):

Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Das Studiendesign der Zulassungsstudie SG035-0003 beinhaltet für die Bewertung des primären Endpunkts (objektive Ansprechrates) einen *independent read* und somit eine zentrale unabhängige Beurteilung. Takeda Pharma sieht diese Maßnahme – trotz der verbleibenden Unsicherheiten durch das Fehlen einer Kontrollgruppe – als einen Aspekt, der die Aussagesicherheit der Ergebnisse erhöht.

Therapiesituation A2 (Behandlung von r/r HL Patienten nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt):

Auch für die gepoolten Analysen der Patientendaten aus diversen unkontrollierten Studien und NPP gilt, dass Ergebnisse generell als potenziell hoch verzerrt anzusehen sind. Darüber hinaus enthält die Auswertung Patienten aus unterschiedlichen Studien mit unterschiedlichen Einschlusskriterien und Fragestellungen. Die betrachtete Patientengruppe und die aus den Studien selektierten Daten sind als heterogen anzusehen. Allerdings haben insbesondere die Daten aus den NPP eine hohe Praxisrelevanz (externe Validität), da sie den klinischen Alltag widerspiegeln. Dieser Aspekt wurde auch im Rahmen der Zulassung positiv seitens der Behörde aufgenommen und positiv kommentiert (European Medicines Agency und Committee for Medicinal Products for Human Use, 2012).

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamt- überleben	Objektives Ansprechen	Komplette Remission	PFS	EFS
SG035-0003	Ja	Ja	Ja	ja	Ja
ASCT naive Patienten ^a (1,8 mg/kg)	Nein	Ja	ja	Nein	Nein
a: aus den Studien SG035-0001,SG035-007, TB-BC010088 sowie 2 Fallserien aus Named Patient Programs; in Studie SG035-0002 wurden keine Patienten mit der zugelassenen Dosis behandelt					

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation)

Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Rückgang B Symptomatik	Lebens- qualität	Nebenwirkungen
SG035-0003	Ja	nein	Ja
ASCT naive Patienten ^a (1,8 mg/kg)	Nein	nein	Ja
a: aus den Studien SG035-0001,SG035-007, TB-BC010088 sowie 2 Fallserien aus Named Patient Programs; in Studie SG035-0002 wurden keine Patienten mit der zugelassenen Dosis behandelt			

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation)

4.3.2.3.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – 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 4-36: Operationalisierung des Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SG035-0003	Definiert als Zeit vom Start der Studienbehandlung bis zum Zeitpunkt des Todes ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Analyse mithilfe Kaplan-Meier Methodik, Darstellung anhand von Kaplan-Meier-Kurven und der medianen Überlebenszeit
ASCT naive Patienten ^a (1,8 mg/kg)	Nicht untersucht
a: aus den Studien SG035-0001, SG035-007, TB-BC010088 sowie 2 Fallserien aus Named Patient Programs; in Studie SG035-0002 wurden keine Patienten mit der zugelassenen Dosis behandelt	

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation)

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

Tabelle 4-37: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt OS – Weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
SG035-0003	Nein	Ja	nein	nein
ASCT naive Patienten (1,8 mg/kg)	Nicht untersucht			

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); ITT: Intent-to-Treat

Die Studie SG035-0003 war eine nicht-kontrollierte Studie. Das Fehlen einer Kontrollgruppe führt dazu, dass das endpunktspezifische Verzerrungspotential als hoch eingestuft wurde.

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.

Die Auswertung der Mortalität wurde anhand der Evaluierung des OS während und nach der Behandlung mit der Studienmedikation durchgeführt. Die Ergebnisse der Auswertung werden in Tabelle 4-38 dargestellt.

Zum Zeitpunkt des Datenbankschlusses für den Studienbericht im Jahr 2010 (Daten cut-off 16.SEP.2010) waren 13 Patienten (13%)²⁵ der 102 Patienten verstorben. Das mediane Gesamtüberleben wurde mittels Kaplan-Meier-Methodik geschätzt und wurde innerhalb der Beobachtungszeit des Studienberichts nicht erreicht. Die nach Kaplan-Meier-Methodik geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit betrug nach 3 Monaten 99% (95%-KI: [97; 100]) und nach 12 Monaten 88% (95% KI: [62; 93]). Nach 24 Monaten, betrug die geschätzte Gesamtüberlebensrate 78% (95%-KI: [62; 93]).

In der Follow-up-Auswertung im Jahr 2011 (Addendum, Daten cut-off 07.OKT.2011) waren insgesamt 36 Patienten (35%) verstorben. Der Kaplan Meier Schätzer für das mediane Gesamtüberleben lag zu diesem Daten cut-off bei 27 Monaten (95%-KI: [23,9; -]), geschätzte Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten lag bei 61% (50%; 72%).

Zum Zeitpunkt der letzten Analyse (2. April 2012), waren 40 der 102 r/r HL Patienten mit vorangegangener ASCT verstorben. Der Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane Überlebenszeit wurde noch nicht erreicht (95%-KI: [27; -]) (Daten nicht gezeigt).

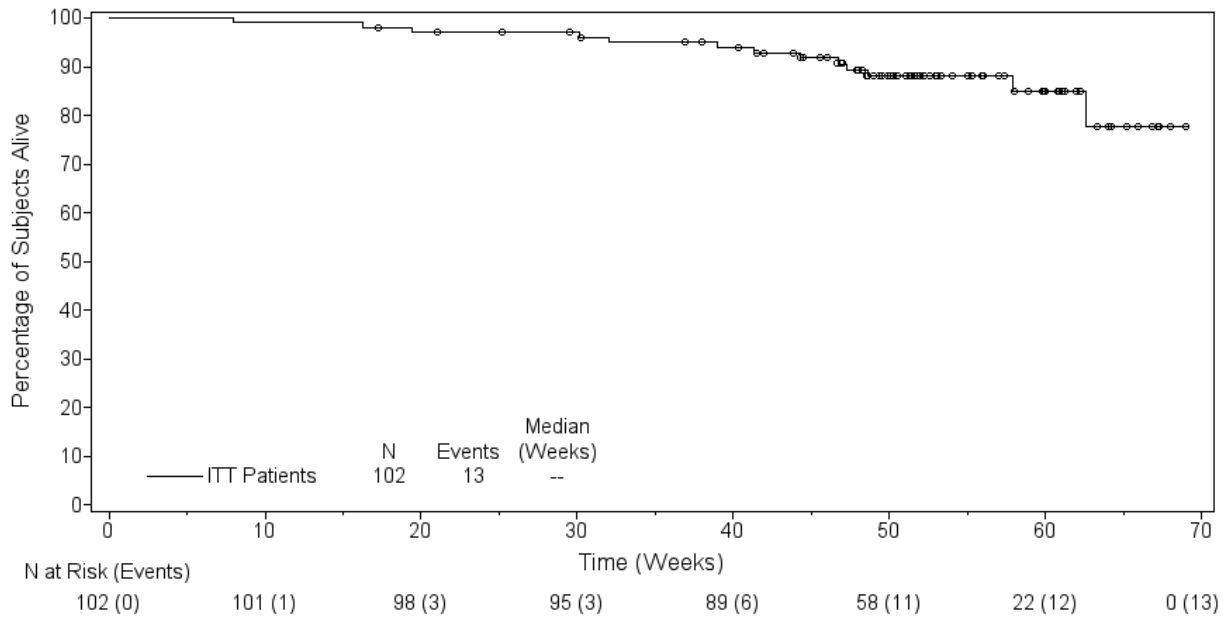
In den nachfolgenden Kaplan-Meier-Plots (Abbildung 5, Abbildung 6 und Abbildung 7) wird das Gesamtüberleben zu unterschiedlichen Daten cut-offs dargestellt.

²⁵ Bei diesen Patienten ist es bekannt, dass der Tod eingetreten ist.

Tabelle 4-38: OS Studie SG035-0003; Kaplan-Meier-Schätzer – Weitere Untersuchungen

Studie SG035-0003		ITT-Set (2010)	ITT-Set (2011)	Per-protocol-Set (2010)
		n=102		n=99
Anzahl der verstorbenen Patienten, n (%)		13 (13)	36 (35)	12 (12)
Geschätzte Rate Gesamtüberleben, in %	3 Monaten (95% KI)	99% (97%; 100%)	99% (97%; 100%)	99% (97%; 100%)
	6 Monaten (95% KI)	97% (94%; 100%)	97% (94%; 100%)	97% (94%; 100%)
	9 Monaten (95% KI)	94% (89%; 99%)	94% (89%; 99%)	95% (90%; 99%)
	12 Monaten (95% KI)	88% (81%; 95%)	89% (83%; 95%)	89% (82%; 95%)
	15 Monaten (95% KI)	78% (62%; 93%)	82% (74%; 89%)	78% (61%; 94%)
	18 Monaten (95% KI)	78% (62%; 93%)	79% (71%; 87%)	78% (61%; 94%)
	21 Monaten (95% KI)	78% (62%; 93%)	71% (62%; 80%)	78% (61%; 94%)
	24 Monaten (95% KI)	78% (62%; 93%)	61% (50%; 72%)	78% (61%; 94%)
Gesamtüberleben (Monaten)	n	102	102	99
	Median	-	27,0	-
	95% KI	-; -	23,9; -	-; -
	25th-75th Perzentil	-; -	20,0; -	-; -
	Min. / Max.	8 / 69,1+ (Wochen)	1,8 / 27,3+	8 / 69,1+ (Wochen)

ITT: Intent-to-Treat; KI: Konfidenzintervall

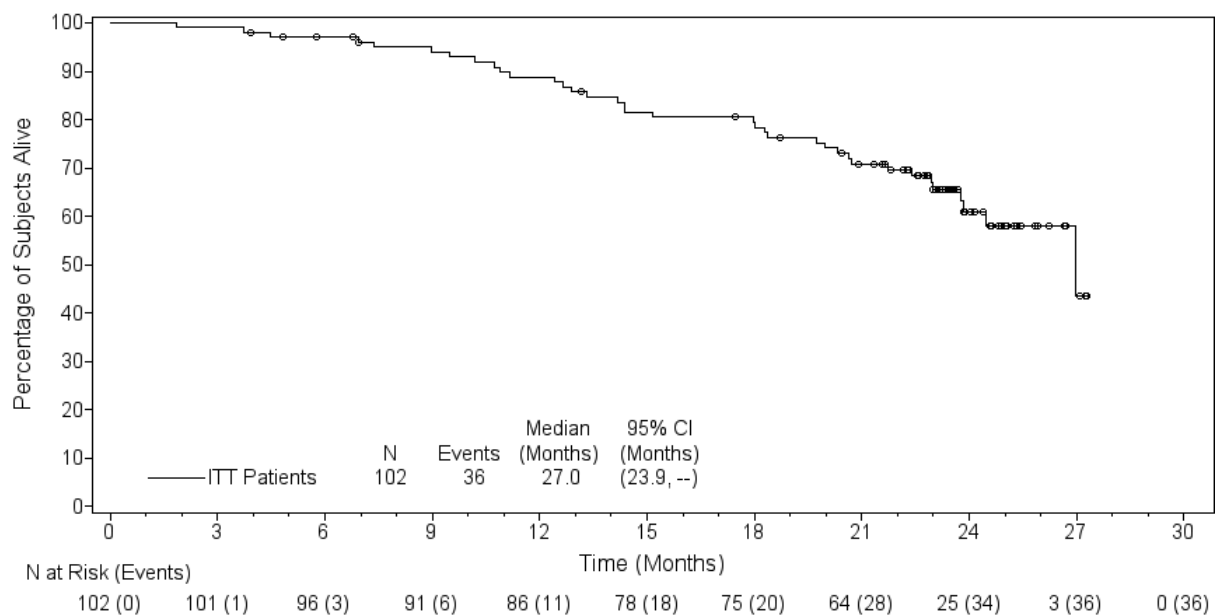


Quelle: (Amit et al., 2010)

Anm.: Die Symbole im Plot stellen zensierte Patienten dar.

ITT: Intent-to-Treat

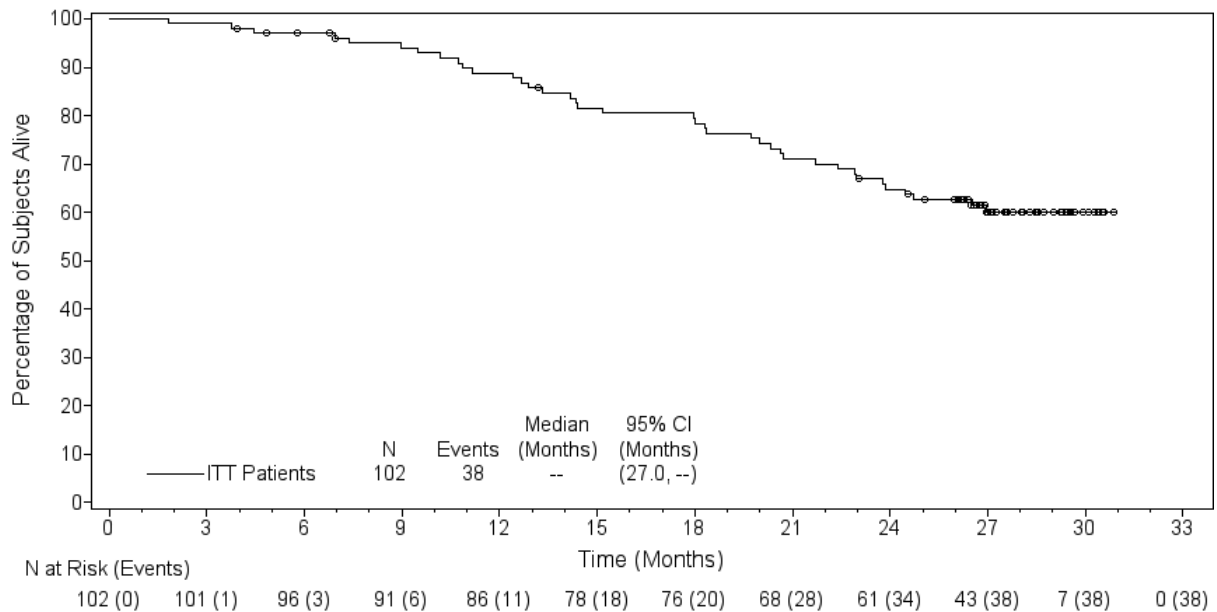
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben (Studie SG035-0003, Daten cut-off: 16. September 2010) – weitere Untersuchungen



Quelle: (Amit et al., 2010)

Anm.: Die Symbole im Plot stellen zensierte Patienten dar.

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben (Studie SG035-0003, Daten cut-off: 07. Oktober 2011) – weitere Untersuchungen



Quelle: (Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd.; Takeda Pharma GmbH)

Anm.: Die Symbole im Plot stellen zensierte Patienten dar.

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für das Gesamtüberleben (Studie SG035-0003, Daten cut-off: 11. Januar 2012 für einen Kongress Abstract) – weitere Untersuchungen

Um die Ergebnisse der Studie SG035-0003 in den Kontext eines historischen Vergleichs zu stellen, wurde im Rahmen der Zulassung eine Literaturrecherche (März 2011) in PubMed durchgeführt, um die Evidenz zu Gemcitabin zusammenzufassen und der zu Brentuximabvedotin vergleichend gegenüberzustellen. In den bisherigen Richtlinien zur Behandlung von HL ist Gemcitabin die einzige spezifisch erwähnte Substanz für die Therapie. Eine Literaturrecherche vom 22. März 2011 in PubMed identifizierte 16 klinische Studien oder retrospektive Serien von Fallberichten, in denen jeweils mindestens 10 erwachsene Patienten mit r/r HL mit Gemcitabin allein oder in Kombination behandelt wurden. Sieben Berichte wurden als ASCT-naiv und neun als post-ASCT kategorisiert. Letzteres bedeutete, dass mindestens ein Drittel der Patienten im Vorfeld eine ASCT erhalten hatten, während dies für keinen Patienten im ersten Fall zutraf. Die Charakteristika der identifizierten Studien sind in Tabelle 4-39 zusammengefasst.

Tabelle 4-39: Charakteristika der Studien zu Gemcitabin (historischer Vergleich)

Studie	Design	Therapie-Regime	N	Medianes Alter (Jahre)	Mediane Anzahl vorangegangener Therapie-Regimes (n)	Prior ASCT (%)
Post-ASCT						
Zinzani, 2000	Phase 2	Gem	14	35	3	43
Ng, 2005	Einarmig	GEM-P	17	42	2	35
Venkatesh, 2004	Phase 2	Gem	27	43	Nicht definiert	62
Aurer, 2005	Comp. use	Gem	14	29	4	64
Bartlett, 2007	Phase 1/2	GVD	91*	33	3	70
Oki, 2008	Phase 2	Gem-rituximab	33	32	3	55
Mendler, 2008	Phase 2	Gem-bortezomib	18	36	2	33
Validire, 2008	Retro	Gem-chemotherapy	55	29	3	61
Blum, 2010	Phase 2	GVD ± SGN-30	30	35	2	37
ASCT-naïv						
Santoro, 2000	Phase 2	Gem	23	35	2	–
Baetz, 2003	Phase 2	GDP	23	36,5	1	–
Kuruvilla, 2006	Retrospektive Analyse	GDP	34	43	1	–
Santoro, 2007	Einarmig	IGE V	91	30	1	–
Todd, 2009	Retrospektive Analyse	GDP	17	27	1	–
Arai, 2010	Phase 1/2	Gem/vinorelbine	92	33	2	–
Suyani, 2011	Retrospektive Analyse	Gem/vinorelbine	31†	32	2	–
ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); Comp, compassionate; GDP, gemcitabine, cisplatin, dexamethasone; Gem, gemcitabine; GEM-P, gemcitabine, cisplatin, methylprednisolone; GVD, gemcitabine, vinorelbine, pegylated liposomal doxorubicin; IGEV, ifosfamide, gemcitabine, vinorelbine; retro, retrospective analysis. *3/†2 patients not evaluable for CR rate.						

Die Limitationen dieses historischen Vergleichs resultieren vor allem aus der nicht gegebenen Vergleichbarkeit und der Tatsache, dass die historischen Studien nicht ausschließlich r/r HL Patienten nach ASCT einschlossen.

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

Tabelle 4-40: PFS oder OS von Gemcitabin Studien bei Patienten mit vorheriger Transplantation

Studie	PFS			OS				
	Median (95%KI)	1 Jahr (95%KI)	4 Jahre (95%KI)	Median (95%KI)	1 Jahr (95%KI)	2 Jahre (95%KI)	3 Jahre (95%KI)	4 Jahre (95%KI)
Zinzani et al, 2000								
Ng et al, 2005	186 Tage (117-255)						54% (33-71)	
Venkatesh et al, 2004		24%		26,9 Monate (<1; 28,4)	64%	55%		
Auer et al, 2005	Zeit bis Scheitern der Behandlung ¹ : 9 Monate			11 Monate				
Bartlett et al, 2007 ²	t.n.p.: nicht erreicht p.t.p.: 8,5 Monate		t.n.p.:52% (0,34; 0,68)	t.n.p.: nicht erreicht; p.t.p.: 3,5 Jahre				t.n.p.: 70% (0,49; 0,84)
Oki et al, 2008	FFS ³ : 2,7 Monate p.t.p.: 3,6 Monate t.n.p.: 2,3 Monate							
Mendler et al, 2008								
Validire et al, 2008					59%	35%		
Blum et al, 2010	EFS =9 Monate p.t.p.: 7,8 Monate t.n.p.: 15,6 Monate			nicht erreicht				

t.n.p.: transplantationsnaive Patienten; p.t.p.: Posttransplantations-Patienten
¹definiert als Tod oder Beginn einer neuen Hoch-Dosis-Behandlung außer für ASCT oder Krankheitsprogression
²berichtet als ereignisfreies Überleben
³failure free survival (Beginn irgendeiner anderen Behandlung oder Tod)

KI: Konfidenzintervall; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben)

Darüber hinaus steht mit der Untersuchung von Arai (Arai et al., im Druck) die umfangreichste retrospektive Erhebung zum Überleben und zum Auftreten von Rezidiven nach ASCT aus einem internationalen Patientenregister (Arai et al., im Druck) zur Verfügung. Dort wurde ein Patientenkollektiv von 756 Patienten mit einem r/r HL nach ASCT untersucht. Die Transplantationen wurden in einem Zeitraum von 1981 bis 2007 durchgeführt; 86% der Transplantationen erfolgten nach 1990. Das mediane Alter der Patienten bei der Transplantation war 31 Jahre (2-71 Jahre) und es wurden 452 Männer und 304 Frauen in das Patientenregister eingeschlossen. Ein Rezidiv wurde bei 71% der Patienten innerhalb eines Jahres nach ASCT berichtet (Arai et al., im Druck).

Unter Nutzung aller zur Verfügung stehenden Therapien konnte bei diesem Patientenkollektiv eine mediane Überlebenszeit (Post Progression Survival, PPS) nach ASCT von 1,3 Jahren beobachtet werden (Horning et al., 2008; Arai et al., im Druck). Dem gegenüber steht eine mediane Überlebenszeit der Patienten aus der Studie SG035-0003 von 27 Monaten unter einer Behandlung mit Brentuximabvedotin.

Unterstützt werden diese Ergebnisse durch eine weitere systematische Übersichtsarbeit, die beim 17th Congress of the European Hematology Association (EHA); June 14–17, 2012, in Amsterdam als Poster präsentiert wurde (Thompson et al., 2012). Wenn auch die Ergebnisse dieser Arbeit aufgrund der verwendeten Methodik (narrativer, nicht adjustierter Vergleich) und des Evidenzlevels der Nachweise (nicht kontrollierte Studien, auch retrospektive Untersuchungen) in ihrer Aussagekraft beschränkt sind, so zeigt sich dennoch ein Hinweis auf eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch Brentuximabvedotin gegenüber anderen Behandlungsoptionen.

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

4.3.2.3.3.1.2 Objektive Ansprechrate (ORR) gemäß IRF – 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 4-41: Operationalisierung der Objektive Ansprechrate²⁶ – Weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SG035-0003	Die Objektive Ansprechrate (ORR) wurde operationalisiert als der Anteil der Patienten, die im Beobachtungszeitraum eine komplette Remissionen (CR) oder eine partielle Remission (PR) erreicht haben. Die ORR wird anhand bildgebender Verfahren durch eine unabhängige Auswertungsstelle (IRF) analysiert und gemäß der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson et al., 2007) bewertet. Für die Analyse wurden Patienten, die fälschlicherweise als HL Patienten diagnostiziert wurden, unabhängig von den Ergebnissen der bildgebenden Verfahren als Nicht-Ansprecher gezählt. Unterstützend wurde die Dauer des Ansprechens, operationalisiert als Zeit zwischen Erreichen der objektiven Ansprechens und einer Krankheitsprogression untersucht Zudem wurde die maximale Tumorreduktion anhand der Summe der Querschnittsflächen bemessen ²⁷ .
ASCT naive Patienten ^a (1,8 mg/kg)	Die Objektive Ansprechrate (ORR) wurde operationalisiert als der Anteil der Patienten, die im Beobachtungszeitraum eine komplette Remissionen (CR) oder eine partielle Remission (PR) erreicht haben. Die ORR wird anhand bildgebender Verfahren analysiert und zumindest in den Studien gemäß Kriterien bewertet. Die Art und die Kriterien der Bewertung in den Fallserien sind nicht bekannt.
a: aus den Studien SG035-0001, SG035-0002, SG035-007, TB-BC010088 sowie 2 Fallserien aus Named Patient Programs	

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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.

²⁶ Anteil der Patienten mit CR und PR.

²⁷ Summe der Querschnittsflächen von mehr als 6 der größten dominanten Knoten oder nodalen Massen.

Tabelle 4-42: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt objektive Ansprechrate gemäß IRF – Weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
SG035-0003	nein	ja	nein	nein
ASCT naive Patienten ^a	nein	ja	nein	nein
a: aus den Studien SG035-0001, SG035-0002, SG035-007, TB-BC010088 sowie 2 Fallserien aus Named Patient Programs				

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); ITT: Intent-to-Treat

Aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sowohl für die Studie SG035-0003 als auch für die Analyse der ASCT naiven Patienten als hoch eingestuft wurde. Die Bewertung des primären Endpunkts (objektive Ansprechrate) wurde durch einen *independent read* durchgeführt. Somit ist eine zentrale und unabhängige Beurteilung gegeben. Dieses Mittel wird trotz der verbleibenden Unsicherheiten durch das Fehlen einer Kontrollgruppe als ein Aspekt gewertet, der die Aussagesicherheit der Ergebnisse erhöht.

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.

Das objektive Ansprechen ist operationalisiert als der Anteil der Patienten die im Beobachtungszeitraum zumindest eine partielle Remission erreicht hatten. In Tabelle 4-43 sind die objektiven Ansprechraten für beide Therapiesituationen dargestellt. Für die Zulassungsstudie SG035-0003 erfolgte die Beurteilung des Ansprechens durch einen zentralen *independent read*, der eine unabhängige und über alle Studienzentren hinweg konsistente Einschätzung sicherstellte.

Tabelle 4-43: Objektive Ansprechrate – Weitere Untersuchungen

	N	Objektive Ansprechrate n (%)	Komplette Remission n (%)	Partielle Remission n (%)	Patienten mit SCT nach Brentuximabvedotin
SG035-0003	102	76 (75)	34 (33)	42 (41)	k.A.
ASCT naive Patienten ^a	59	27 (46)	10 (17)	17 (29)	10 (17)
ASCT naive Patienten ^a (1,8 mg/kg)	41	22 (54)	9 (22)	13 (32)	8 (19)
a: aus den Studien SG035-0001, SG035-0002, SG035-007, TB-BC010088 sowie 2 Fallserien aus Named Patient Programs					
k.A.: keine Angabe					

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); SCT: Stem Cell Transplantation (Stammzelltransplantation)

Therapiesituation A1 (Behandlung von r/r HL Patienten nach ASCT):

Die ORR war der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie SG035-0003. Die Auswertung erfolgte nach ITT Prinzip, d.h. sie schloss alle Patienten in die Auswertung ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Evaluierung wurde von einer IRF durchgeführt. Operationalisiert wird die ORR als Anteil der Patienten, die im Beobachtungszeitraum eine CR oder eine PR erreicht hatten. Die Beurteilung des Tumoransprechens auf die Behandlung erfolgte mithilfe bildgebender Verfahren anhand etablierter, indikationsspezifischer Kriterien (Cheson et al., 2007). Die evaluierte ORR beträgt 75% bei 102 Patienten des ITT-Sets, das entsprechende 95% KI lag bei [64,9; 82,6]. Die ORR war über alle Subgruppen hinweg konsistent (siehe Kapitel 4.3.2.3.3.2). Eine CR konnte bei 34 Patienten (33%) und eine PR bei 42 Patienten (41%) erreicht werden. Ein Patient erhielt nur eine einzige Dosis Brentuximabvedotin. Sein Ansprechen konnte nicht evaluiert werden, da er aufgrund von Krankheitsprogression die Studie abbrechen musste, bevor ein Ansprechen bewertet werden konnte. Detailliertere Informationen zum Tumoransprechen sowie Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Variation der Auswertungspopulation für Studie SG035-0003 sind in Tabelle 4-44 nachzulesen.

Die in Tabelle 4-45 zusammengefassten Ergebnisse zum Rückgang der Querschnittsfläche der sechs am stärksten vergrößerten Lymphknoten unterstützen die Ergebnisse zum starken Ansprechen der Lymphome auf die Behandlung mit Brentuximabvedotin. Die maximale Reduktion der Summe der Querschnittsflächen betrug durchschnittlich -68,9% (Median 76%).

Therapiesituation A2 (Behandlung von r/r HL Patienten nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt):

Die objektive Ansprechrate bei ASCT naiven Patienten mit r/r CD30+ HL lag unter Brentuximabvedotin bei 46% (für alle Dosierungen) bzw. bei 45% für die Patienten die die zugelassenen Dosis von Brentuximab erhielten. In der Gruppe der Patienten, die die empfohlenen Dosis von 1,8 mg/kg erhalten hatten, erreichten 9 der 41 Patienten (22%) eine Komplette Remission, 13 von 41 (32%) zumindest eine partielle Remission.

Die Subpopulation von 20 Patienten, die in den zwei Phase I Studien mit Brentuximabvedotin (Seattle Genetics Inc., 2010a; Seattle Genetics Inc., 2010c) ohne vorherige ASCT mit Brentuximabvedotin therapiert worden [(Takeda Pharma GmbH, 2011) Sektion 2.7.3.3.2.5.4] wurden auch noch einmal separat in einer Veröffentlichung dargestellt (Forero-Torres et al., 2012). Diese 20 Patienten waren keine Kandidaten für eine ASCT gewesen, da 13 eine chemorefraktäre Erkrankung hatten, 3 Patienten hatten eine Stammzelltransplantation abgelehnt und bei 4 weiteren gab es andere Gründe (Alter, Komorbiditäten). Es ist darauf hinzuweisen, dass von den 13 chemorefraktären Patienten (die bisher bei keiner vorangegangenen Therapie ein Ansprechen gezeigt hatten) bei 4 Patienten nach Brentuximabvedotin ein objektives Ansprechen gesehen wurde (n=1 CR, n=3 PR), obwohl die meisten dieser Patienten in den Phase I Studien mit geringeren als der Standarddosis behandelt worden waren. Bei 3 von 4 Patienten, die bisher chemorefraktär waren (und damit keine Kandidaten für eine ASCT waren), konnte nach Therapie mit Brentuximabvedotin wegen der aufgetretenen Remission eine ASCT erfolgreich durchgeführt werden.

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

Tabelle 4-44: Objektive Ansprechrate gemäß IRF Studie SG035-0003 – Weitere Untersuchungen

	N	Zusammenfassung bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF					Objektive Ansprechrate (CR + PR) n (%)	Kontrollrate der Erkrankung (CR + PR + SDI) n (%)	Zweiseitiges exaktes 95% KI in %		
		Bestes klinisches Ansprechen, n (%)							Objektives Ansprechen (CR + PR)	Komplette Remission (CR)	Krankheitskontrolle (CR + PR + SDI)
		CR	PR	SDI	PD	NE					
per ITT	102	34 (33)	42 (41)	22 (22)	3 (3)	1 (1)	76 (75)	98 (96)	64,9; 82,6	24,3; 43,4	90,3; 98,9
per protocol	99	34 (34)	41 (41)	20 (20)	3 (3)	1 (1)	75 (76)	95 (96)	66,1; 83,8	25,1; 44,6	90; 98,9
	N	Zusammenfassung bestes klinisches Ansprechen nach Beurteilung durch den Prüfarzt					Objektive Ansprechrate (CR + PR) n (%)	Kontrollrate der Erkrankung (CR + PR + SDI) n (%)	Zweiseitiges exaktes 95% KI in %		
		Bestes klinisches Ansprechen, n (%)							Objektives Ansprechen (CR + PR)	Komplette Remission (CR)	Krankheitskontrolle (CR + PR + SDI)
		CR	PR	SDI	PD	NE					
per ITT	102	34 (33)	39 (38)	28 (27)	0 (0)	1 (1)	73 (72)	101 (99)	61,8; 80,1	24,3; 43,4	94,7; 100

CR: Complete Remission (Komplette Remission); IRF: Independent Review Facility (Unabhängige Auswertungsstelle)ITT: Intent-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; PR: Partielle Remission; SDI: Stable Disease (Stabile Erkrankung); PD: Progrediente Erkrankung; NE: nicht evaluierbar

Tabelle 4-45: Summe der Querschnittsflächen²⁸ gemäß IRF und Beurteilung durch den Prüfarzt – Weitere Untersuchungen

		ITT-Set		Per-protocol-Set
		nach Beurteilung durch das IRF	nach Beurteilung durch den Prüfarzt	nach Beurteilung durch das IRF
		n=102		n=99
Summe der Querschnittsflächen gemäß IRF bei Baseline (cm²)	n	99	102	99
	Mittelwert (SD)	32,7 (37,0)	39,8 (51,1)	32,6 (37,1)
	Median	20,4	23,7	20,4
	Min. / Max.	2 / 224	2 / 276	2 / 224
Maximale Reduktion* der Summe der Querschnittsflächen bei Baseline gemäß IRF	n	98	101	98
	Mittelwert (SD)	-68,9 (25,1)	-64,2 (33,6)	-68,9 (25,2)
	Median	-76,0	-77,4	-76,0
	Min. / Max.	-100,19	-100,48	-100,19
Patienten mit Reduktion der Summe der Querschnittsflächen bei Baseline, n (%)		96 (94)	97 (95)	96 (97)

* Maximale Reduktion oder minimalste Zunahme, wenn keine Reduktion am Ende der Behandlung bestand.

IRF: Independent Review Facility (Unabhängige Auswertungsstelle); ITT: Intent-to-Treat; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

4.3.2.3.3.1.3 Rate der kompletten Remission (CR) – weitere Untersuchungen

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

²⁸ Summe der Querschnittsflächen von mehr als 6 der größten dominanten Knoten oder nodalen Massen.

Tabelle 4-46: Operationalisierung der Rate der kompletten Remission gemäß IRF

Studie	Operationalisierung
SG035-0003	Die Rate der kompletten Remission wurde in der Studie definiert als der Anteil der Patienten mit kompletter Remission (CR) innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Die Beurteilung der Remission erfolgte durch einen zentralen unabhängigen independent read mithilfe bildgebender Verfahren gemäß der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson et al., 2007). Darüber hinaus wurde die Dauer der kompletten Remission operationalisiert als Zeit vom Erreichen der kompletten Remission bis zur Progression der Erkrankung definiert. Die Analysen erfolgten mit Kaplan-Meier-Methodik
ASCT naive Patienten ^a	Die Rate der kompletten Remission wurde definiert als der Anteil der Patienten mit kompletter Remission (CR) innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Die Beurteilung der Remission erfolgte mithilfe bildgebender Verfahren, die insbesondere bei den Named Patient Programs nicht näher spezifiziert wurden.
a: aus den Studien SG035-0001, SG035-0002, SG035-007, TB-BC010088 sowie 2 Fallserien aus Named Patient Programs	

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation)

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

Tabelle 4-47: Verzerrungsaspekte für die Rate der kompletten Remission – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
SG035-0003	nein	ja	nein	ja
ASCT naive Patienten ^a	nein	ja	nein	ja

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); ITT: Intent-to-Treat

Aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial sowohl für die Studie SG035-0003 als auch für die Analyse der ASCT naiven Patienten als hoch eingestuft. Die Beurteilung des Tumoransprechens wurde durch einen *independent read* durchgeführt. Somit ist eine zentrale und unabhängige Beurteilung

gegeben. Dieses Mittel wird trotz der verbleibenden Unsicherheiten durch das Fehlen einer Kontrollgruppe als ein Aspekt gewertet, der die Aussagesicherheit der Ergebnisse erhöht.

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.

Tabelle 4-48: Rate der kompletten Remission gemäß IRF – weitere Untersuchungen

	N	Komplette Remission n (%)
SG035-0003	102	34 (33)
ASCT naive Patienten ^a	59	10 (17)
ASCT naive Patienten ^a (1,8 mg/kg)	41	9 (22)
Data cut-off 01 AUG 2011		

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation)

Therapiesituation A1 (Behandlung von r/r HL Patienten nach ASCT):

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie SG035-0003 sind im Studienbericht nach der Leitlinie „Structure and Content of Clinical Study Reports“ der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) dargestellt und erfüllen damit die gültigen Standards für die Berichterstattung (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 1995).

Im ITT-Set erreichten 34 (33%, 95% KI (24,3%-43,4%)) der Patienten eine CR, wie in Tabelle 4-49 veranschaulicht.

Von den 34 Patienten, die gemäß IRF mit CR auf die Therapie angesprochen haben, hatten 12 Patienten im Verlauf eine Krankheitsprogression oder verstarben. Die mediane Dauer des Ansprechens für Patienten mit CR gemäß IRF wurde nach Kaplan-Meier-Analyse nicht erreicht (95% CI [38,4 Wochen, -]). Die 35 Patienten mit Kompletter Remission brauchten im Mittel 14,8 Wochen (Median 12 Wochen) bis sie diese erreichten. Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Variation des Bewerter (independent read versus Prüfarzt) und hinsichtlich der Auswertungspopulation demonstrierten die Robustheit der primären Ergebnisse.

Therapiesituation A2 (Behandlung von r/r HL Patienten nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt):

Von den 59 ASCT naiven Patienten die mit unterschiedlichen Dosierungen von Brentuximabvedotin behandelt wurden, erreichten 10 (17%) eine komplette Remission. Für die 41 Patienten, die mit der empfohlenen Dosis behandelt zeigten sich höhere Raten (22%).

Tabelle 4-49: Rate der kompletten Remission in Studie SG035-0003 (Sensitivitätsanalysen) – weitere Untersuchungen

	N	Komplette Remission n (%)	95% KI zweiseitig, F-Verteilungs- Methode in %
per ITT, Beurteilung durch IRF	102	34 (33)	24,3; 43,4
per protocol, gemäß IRF	99	34 (34)	25,1; 44,6
per ITT, Beurteilung durch Prüfarzt	102	34 (33)	24,3; 43,4

IRF: Independent Review Facility (Unabhängige Auswertungsstelle); ITT: Intent-to-Treat; KI: Konfidenzintervall

Das Ergebnis der unkontrollierten Studie SG035-0003 wird im Folgenden in den Kontext alternativer Therapieoptionen gestellt. Wie bereits für den Endpunkt OS wurde hierfür auf die Recherche zu Studien mit Gemcitabin zurückgegriffen. Die Charakteristika der identifizierten Studien sind in Tabelle 4-39 nachzulesen.

In den bisherigen Richtlinien zur Behandlung von HL ist Gemcitabin die einzige spezifisch erwähnte Substanz für die Therapie. Eine Literaturrecherche vom 22. März 2011 in PubMed ergab 16 klinische Studien oder retrospektive Serien von Fallberichten, in denen jeweils mindestens 10 erwachsene Patienten mit r/r HL mit Gemcitabin allein oder in Kombination behandelt wurden. Sieben Berichte wurden als ASCT-naiv und neun als post-ASCT kategorisiert. Letzteres bedeutete, dass mindestens ein Drittel der Patienten im Vorfeld eine ASCT erhalten hatten, während dies für keinen Patienten im ersten Fall zutraf. Die Charakteristika der identifizierten Studien wurde bereits in der Bewertung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben in Tabelle 4-39 zusammengefasst.

In Abbildung 8 findet man die meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse zur kompletten Remission aus diesen Studien getrennt nach ASCT Status (prior ASCT versus ASCT naiv) in Relation zum Ergebnis aus Studie SG035-0003.

Die geschätzte Rate der CR über alle Berichte aus post-ASCT Kategorie lag bei 15% (95% KI [6,5%;23,5%]). Dieser Anteil ist signifikant niedriger als die 33% aus der Studie SG035-0003

($p=0,005$). Für die Gruppe, die keine ASCT erhalten hatte, lag der Anteil der CR bei 35% und unterschied sich nicht signifikant von dem Wert aus SG035-0003 ($p=0,879$). Auch für den über beide Gruppen hinweg berechneten Anteil der CR (24%) ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,192$).

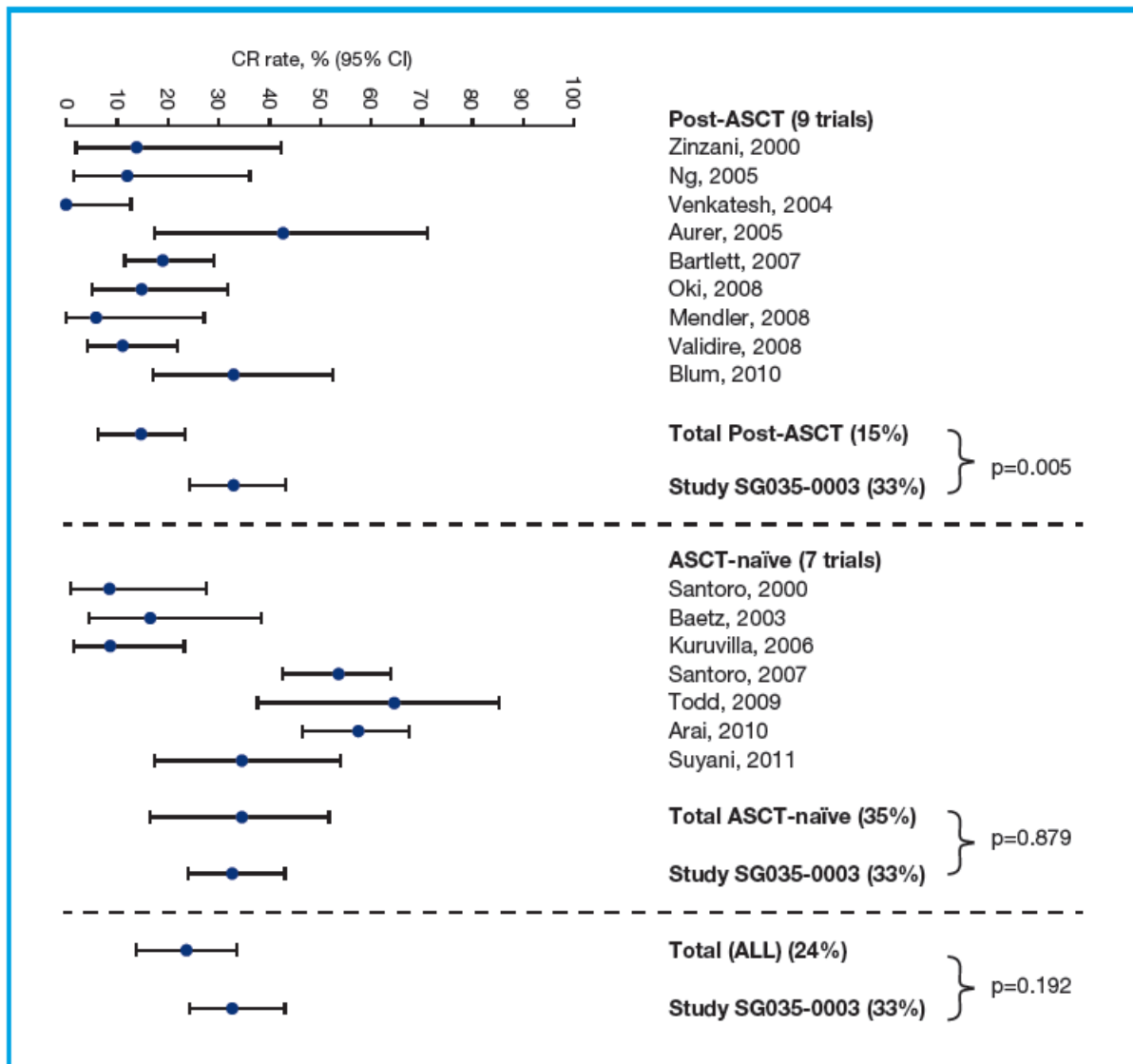


Abbildung 8: Meta-Analyse der Studien mit vergleichbaren Arzneimitteln – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.4 Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß IRF – 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 4-50: Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens gemäß IRF – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SG035-0003	Die Zeit von Behandlungsbeginn bis zur ersten Dokumentation der objektiven Tumorprogression oder Tod.
ASCT naive Patienten ^a	<i>Nicht analysiert</i>
a: aus den Studien SG035-0001, SG035-0002, SG035-007, TB-BC010088 sowie 2 Fallserien aus Named Patient Programs	

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation)

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

Tabelle 4-51: Verzerrungsaspekte für das progressionsfreie Überleben – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SG035-0003	hoch	nein	ja	Nein	nein	hoch
ASCT naive Patienten (1,8 mg/kg)	<i>nicht analysiert</i>					

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); ITT: Intent-to-Treat

Therapiesituation A1 (Behandlung von r/r HL Patienten nach ASCT):

Aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Studie SG035-0003 als hoch eingestuft. Die Beurteilung der Progression wurde allerdings durch einen *independent read* durchgeführt. Somit ist eine zentrale und unabhängige Beurteilung gegeben. Dieses Mittel wird trotz der verbleibenden Unsicherheiten durch das Fehlen einer Kontrollgruppe als ein Aspekt gewertet, der die Aussagesicherheit der Ergebnisse erhöht.

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.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie sind im Studienbericht nach der Leitlinie „Structure and Content of Clinical Study Reports“ der ICH dargestellt und erfüllen damit die gültigen Standards für die Berichterstattung (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 1995).

Zum Zeitpunkt des Datenbankschlusses für den Studienbericht im Jahr 2010 (Daten cut-off 16.SEP.2010) waren von 102 Patienten des ITT-Sets 38on 102 Patienten des ITT-Sets waren 38 noch am Leben und progressionsfrei, d.h. 64 Patienten (63%) hatten entweder eine Krankheitsprogression gemäß IRF oder verstarben. Durch eine Kaplan-Meier-Analyse wurde eine mediane PFS von 25,1 Wochen bei einem 95% KI (21,9 Wochen; 39,1 Wochen) berechnet. Das PFS wurde anhand IRF und Beurteilung durch den Prüfarzt betrachtet. Ergebnisse hierzu werden detailliert in Tabelle 4-52 für das ITT- und per-protocol-Set dargestellt.

Tabelle 4-52: Progressionsfreies Überleben Studie SG035-0003 gemäß IRF und Beurteilung durch den Prüfarzt – weitere Untersuchungen

		ITT-Set		Per-protocol-Set
		nach Beurteilung durch IRF	nach Beurteilung durch den Prüfarzt	nach Beurteilung durch IRF
		n=102		n=99
Anzahl der Patienten mit PD oder Tod, n (%)		64 (63)	57 (56)	62 (63)
Geschätzte progressionsfreie Rate, in %	3 Monaten (95% KI)	81% (73%; 89%)	93% (88%, 98%)	81% (74%; 89%)
	6 Monaten (95% KI)	48% (38%; 58%)	65% (56%, 75%)	47% (37%; 57%)
	9 Monaten (95% KI)	41% (31%; 51%)	52% (42%, 62%)	40% (30%; 50%)
	12 Monaten (95% KI)	32% (22%; 43%)	41% (30%, 51%)	31% (21%; 41%)
	15 Monaten (95% KI)	26% (14%; 37%)	32% (20%, 44%)	27% (15%; 38%)
	18 Monaten (95% KI)	26% (14%; 37%)	32% (20%, 44%)	27% (15%; 38%)
	21 Monaten (95% KI)	26% (14%; 37%)	32% (20%, 44%)	27% (15%; 38%)
	24 Monaten (95% KI)	26% (14%; 37%)	32% (20%, 44%)	27% (15%; 38%)
Progressionsfreies Überleben (Wochen)	n	102	102	99
	Median	25,1	39,1	24,4
	95% KI	21,9; 39,1	30,7; 52,3	21,9; 33,0
	25th-75th Perzentil	20,1; -	21,9; -	20,1; -
	Min. / Max.	5,1 / 67+	5,3+; 67,6+	5,1; 67+

IRF: Independent Review Facility (Unabhängige Auswertungsstelle); ITT: Intent-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; PD: Progrediente Erkrankung;

Die geschätzte PFS-Rate reduzierte sich von 81% bei 3 Monaten und einem 95% KI (73; 89), auf 48% bei 6 Monaten und einem 95% KI (38; 58). Nach 15 Monaten betrug die geschätzte PFS-Rate 26% (95% KI (14; 37)).

Intraindividueller Vergleich

Aufgrund der bekannten Limitationen historischer Vergleiche, stellt ein intraindividueller Vergleich zwischen Therapieoptionen eine weitere Möglichkeit dar, die Ergebnisse von Brentuximab in den Kontext zu anderen Therapieoptionen zu stellen. Da in der Zulassungsstudie SG-35-0003 auch die Behandlungseffekte früherer Therapien abgefragt

wurden, war hinsichtlich des PFS ein intraindividueller Vergleich möglich, in dem für jeden einzelnen Patienten die progressionsfreie Überlebenszeit unter Brentuximabvedotin in Relation gesetzt wurde zur Dauer des progressionsfreien Überlebens unter der vorangegangenen Therapie. Dieser intraindividuelle Vergleich kann einerseits verwendet werden, um die progressionsfreien Überlebenszeiten unter Brentuximabvedotin und der Vortherapie vergleichend gegenüberzustellen. Dieser Vergleich zielt weiterhin darauf ab, die Unabhängigkeit der Wirkung und des Nutzens von Brentuximabvedotin von dem Behandlungserfolg in vorangegangenen Therapien zu demonstrieren.

Im Vergleich zur Vortherapie zeigte sich in einer Überlebenszeitanalyse für korrelierte Beobachtungen eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS durch Brentuximabvedotin gegenüber der Vortherapie. Das mediane PFS mit Brentuximabvedotin (Beurteilung durch den Prüfarzt) für die gesamte Studienpopulation betrug 39,1 Wochen (95% CI (30,7; 52,3)) gegenüber 26,6 Wochen (95% CI (19,0; 31,3)) unter der letzten der bisherigen Behandlungen. Das Hazard ratio (HR) von 0,52 ($p < 0,001$) deutet auf eine deutliche, statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens hin. Für die Subgruppe der 57 Patienten, die zwischen ASCT und Aufnahme in die Studie eine weitere systemische Therapie hatten, ergab sich im intra-individuellen Vergleich ein HR von 0,4 ($p < 0,001$), gleichbedeutend mit einer 60%-igen Reduktion des Hazards für Krankheitsprogression oder Tod durch Brentuximabvedotin gegenüber der vorherigen Therapie.

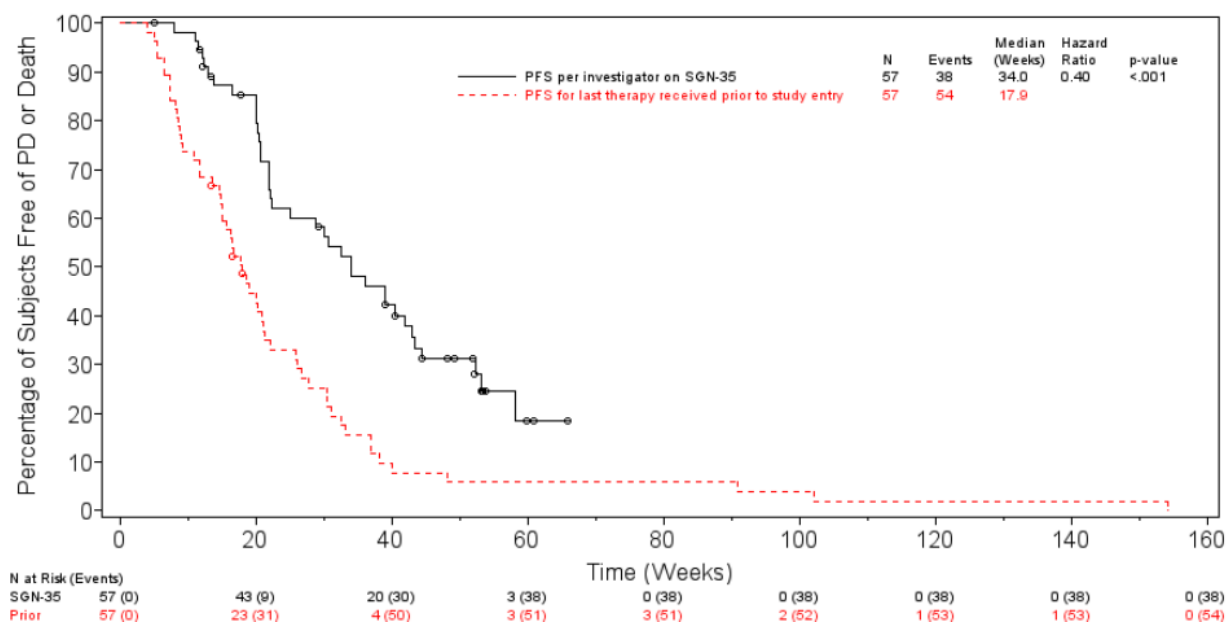


Abbildung 9 Intra-Individueller Vergleich des PFS unter Brentuximabvedotin und des PFS unter der letzten der bisherigen Therapie. Subgruppe der Patienten mit einer systemischen Therapie nach ASCT und vor Brentuximabvedotin – weitere Untersuchungen

In Abbildung 10 sind die Progressionsfreien Überlebenszeiten der einzelnen Patienten aus der Zulassungsstudie geordnet nach der PFS Zeit in der vorangegangenen Therapie abgebildet. Das Ergebnis zeigt, dass bei dem Großteil der Patienten die PFS unter Brentuximabvedotin die progressionsfreien Überlebenszeit, die der vorangegangenen Therapie erheblich

überschreitet. Insbesondere zeigt das Ergebnis dieses Vergleichs, dass der Nutzen von Brentuximabvedotin unabhängig vom Erfolg der vorangegangenen Therapie ist.

Figure 4 Study SG035-0003: PFS With Brentuximab Vedotin and PFS of Most Recent Prior Systemic Therapy for Individual Patient: Per Investigator (Intent-To-Treat Analysis Set)

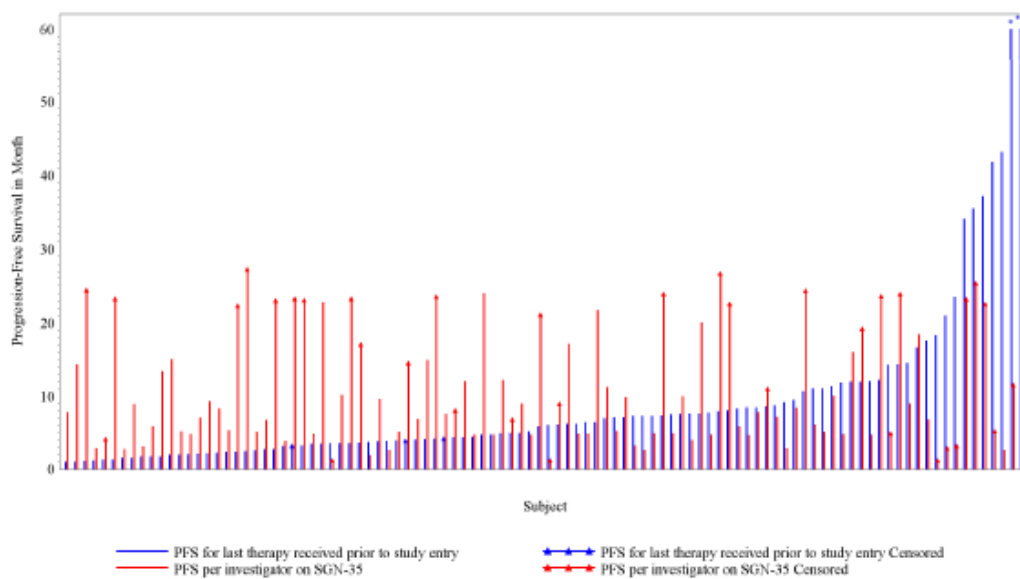


Abbildung 10: Intraindividueller Vergleich des PFS unter Brentuximabvedotin und des PFS unter der letzten vorangegangenen Therapie – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.5 Ereignisfreies Überleben (EFS) – 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 4-53: Operationalisierung des ereignisfreien Überlebens – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SG035-0003	Definiert als Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zu jedem Therapieversagen, inklusive Erkrankungsprogression oder Unterbrechung der Behandlung aus jeglichem Grund (z.B. Krankheitsprogression, Toxizität, Patientenpräferenz, Initiierung einer neuen Behandlung außer Stammzelltransplantation ohne dokumentierte Progression, oder Tod).
ASCT naive Patienten ^a	<i>Nicht analysiert</i>
a: aus den Studien SG035-0001, SG035-0002, SG035-007, TB-BC010088 sowie 2 Fallserien aus Named Patient Programs	

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation)

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

Tabelle 4-54: Verzerrungsaspekte für das ereignisfreie Überleben – weitere Untersuchungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SG035-0003	hoch	nein	ja	nein	nein	hoch
ASCT naive Patienten (1,8 mg/kg)	<i>nicht analysiert</i>					

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); ITT: Intent-to-Treat

Aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Die Beurteilung der Krankheitsprogression wurde in der Studie SG035-0003 durch einen *independent read* durchgeführt. Somit ist eine zentrale und unabhängige Beurteilung gegeben. Dieses Mittel wird trotz der verbleibenden Unsicherheiten durch das Fehlen einer Kontrollgruppe als ein Aspekt gewertet, der die Aussagesicherheit der Ergebnisse erhöht.

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.

Therapiesituation A1 (Behandlung von r/r HL Patienten nach ASCT):

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie sind im Studienbericht nach der Leitlinie „Structure and Content of Clinical Study Reports“ der ICH dargestellt und erfüllen damit die gültigen Standards für die Berichterstattung (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 1995).

Ereignisfreies Überleben ist ein kombinierter Endpunkt, der sowohl Nutzen- als auch Schadensaspekte beinhaltet. In der Studie SG035-0003 hatten zum Zeitpunkt des Datenbankschlusses 81 Patienten (79%) eine Krankheitsprogression oder die Behandlung abgebrochen (ITT-Set). Das mediane EFS betrug nach Kaplan-Meier-Analyse 29 Wochen, bei einem 95% KI (23,9; 38,3) und einer Spannweite von 0,1 bis 61,3+ (siehe Tabelle 4-55). Die geschätzte ereignisfreie Überlebenszeit betrug 20% innerhalb von 12 Monaten (95% KI (12%; 28%)).

Tabelle 4-55: Ereignisfreies Überleben Studie SG035-0003– weitere Untersuchungen

		ITT-Set	Per-protocol-Set
		n=102	n=99
Anzahl der Patienten mit PD oder Behandlungsabbruch, n (%)		81 (79 %)	79 (80 %)
Geschätzte Ereignisfreie Rate, in %	3 Monaten (95% KI)	87% (81%; 94%)	88% (81%; 94%)
	6 Monaten (95% KI)	53% (43%; 63%)	53% (43%; 62%)
	9 Monaten (95% KI)	37% (28%; 47%)	36% (27%; 46%)
	12 Monaten (95% KI)	20% (12%; 28%)	18% (10%; 26%)
	15 Monaten (95% KI)	17% (8%; 26%)	18% (10%; 26%)
	18 Monaten (95% KI)	17% (8%; 26%)	18% (10%; 26%)
	21 Monaten (95% KI)	17% (8%; 26%)	18% (10%; 26%)
	24 Monaten (95% KI)	17% (8%; 26%)	18% (10%; 26%)
Progressionsfreies Überleben (Wochen)	n	102	99
	Median	29,0	28,9
	95% KI	23,9; 38,3	23,9; 36,1
	25th-75th Perzentil	20,1; 45,1	20,1; 44,1
	Min. / Max.	0,1 / 61,3+	0,1 / 61,3+

ITT: Intent-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; PD: Progrediente Erkrankung

4.3.2.3.3.1.6 Rückgangsrates B-Symptomatik – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung der Rückgangsrates B-Symptomatik– weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SG035-0003	Definiert als der Anteil der Patienten mit Lymphom-assoziiertes B-Symptomatik bei Baseline, welche einen Rückgang aller B-Symptome zu jeglicher Zeit während der Behandlungsdauer erreicht haben.
ASCT naive Patienten ^a	<i>Nicht analysiert</i>
a: aus den Studien SG035-0001, SG035-0002, SG035-007, TB-BC010088 sowie 2 Fallserien aus Named Patient Programs	

ASCT: Autologes Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation)

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

Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte für die Rückgangsrates B-Symptomatik – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung desITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte
SG035-0003	nein	ja	nein	ja
ASCT naive Patienten ^a	<i>Nicht analysiert</i>			
a: aus den Studien SG035-0001, SG035-0002, SG035-007, TB-BC010088 sowie 2 Fallserien aus Named Patient Programs				

ASCT: Autologes Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); ITT: Intent-to-Treat

Therapiesituation A1 (Behandlung von r/r HL Patienten nach ASCT):

Aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotential als hoch eingestuft wurde.

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.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie sind im Studienbericht nach der Leitlinie „Structure and Content of Clinical Study Reports“ der ICH dargestellt und erfüllen damit die gültigen Standards für die Berichterstattung (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 1995).

Die Verbesserung des Gesundheitszustandes wurde anhand des Endpunktes „Rückgangsrate der B-Symptomatik“ evaluiert. Von 35 Patienten, die bei Baseline-Erhebung eine B-Symptomatik aufwiesen, waren bei 27 Patienten (77%, 95% KI (59,9; 89,6)) im weiteren Studienverlauf keine B-Symptome mehr vorhanden (siehe Tabelle 4-58). Von den 35 Patienten konnten 33 Patienten (94%) ein Ansprechen bei SDI gemäß IRF oder besser erreichen, während 2 Patienten eine Progression der Erkrankung aufwiesen. Die mediane Dauer bis zum Rückgang betrug nach Kaplan-Meier-Analyse 3,14 Wochen (Spannweite von 0,4 bis 11,9). Eine Rückgang der B-Symptomatik wurde bei einer Mehrzahl von Patienten erreicht, welche ein objektives Ansprechen oder auch eine SDI erfuhren (siehe Tabelle 4-58).

Tabelle 4-58: Rückgangsrate B-Symptomatik – weitere Untersuchungen

Studie SG035-0003		ITT-Set	Per-protocol-Set
		n=35	n=34
Anzahl der Patienten mit B-Symptomatik Rückgang, n (%)		27 (77 %)	27 (79 %)
	95% KI	59,9; 89,6	62,1; 91,3
Dauer bis B-Symptomatik Rückgang (Wochen)	n	27	27
	Mittelwert (SD)	3,53 (2,46)	3,53 (2,46)
	Median	3,14	3,14
	Min. / Max.	0,4 / 11,9	0,4 / 11,9

ITT: Intent-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

4.3.2.3.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse (UE) – 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 4-59: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SG035-0003	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden anhand des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) in Systemorganklassen und bevorzugte Bezeichnung klassifiziert und anhand des National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3 eingestuft.</p> <p>UE wurden bei jeder Untersuchung erfasst.</p> <p>Anteil der Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • mindestens einem unerwünschten Ereignis • mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis • Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse <p>Darüber hinaus wurden die häufigsten unerwünschten Ereignisse (Rate >10%) berichtet und UEs nach Schweregrad beschrieben</p> <p>Gesamtanzahl der Todesfälle, Todesfälle innerhalb von 30 Tagen zur letzten Behandlung mit der Studienmedikation, Todesfälle die nach 30 Tagen oder mehr auftraten nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden anhand des MedDRA in Systemorganklassen und bevorzugte Bezeichnung klassifiziert und anhand des NCI CTCAE Version 3 eingestuft.</p>
ASCT naive Patienten ^a	<p>Während die Erfassung von unerwünschten Ereignissen in den Phase I Studien nach GCP erfolgte, ist die Erfassung in den NPP unklar.</p> <p>Operationalisierungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit mindestens einem UE vom Grad ≥ 3 • Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE • Anteil der Patienten mit Abbruch aufgrund eines UE
<p>a: aus den Studien SG035-0001, SG035-0002, SG035-007, TB-BC010088 sowie 2 Fallserien aus Named Patient Programs</p>	

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); GCP: Good Clinical Practice; NPP: Named Patient Program

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

Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte für unerwünschte Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
SG035-0003	nein	ja	nein	ja
ASCT naive Patienten ^a	nein	unklar	nein	ja
a: aus den Studien SG035-0001, SG035-0002, SG035-007, TB-BC010088 sowie 2 Fallserien aus Named Patient Programs				

ASCT: Autologes Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); ITT: Intent-to-Treat

Für beide Therapiesituationen ist durch das Fehlen einer Kontrollgruppe von einem potentiell hohen Verzerrungspotential auszugehen.

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.

Therapiesituation A1 (Behandlung von r/r HL Patienten nach ASCT):

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie sind im Studienbericht nach der Leitlinie „Structure and Content of Clinical Study Reports“ der ICH dargestellt und erfüllen damit die gültigen Standards für die Berichterstattung (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 1995).

Insgesamt wurden während der Studiendauer 295 einzelne UE berichtet.

Bei 100 Patienten (98%) trat mindestens ein UE auf. Dabei war bei 94 Patienten (92%) mindestens ein UE aufgetreten, das in zeitlichem Zusammenhang mit der Studienmedikation stand (engl. treatment emergent). UE dieser Art, welche bei mehr als 10% der Patienten auftraten, waren (siehe Tabelle 4-62): periphere sensorische Neuropathie (47%), Müdigkeit (46%), Übelkeit (42%), Infektion der oberen Atemwege (37%), Diarrhoe (36%), Pyrexie (29%), Neutropenie (22%), Erbrechen (22%) und Husten (21%). Die häufigsten UE ($\geq 10\%$), die durch den Prüfarzt in Zusammenhang mit der Studienmedikation gebracht wurden (engl.

treatment related), waren: periphere sensorische Neuropathie (42%), Übelkeit (35%), Müdigkeit (34%), Neutropenie (19%), Diarrhoe (18%), Pyrexie (14%), Erbrechen (13%), Arthralgien (12%), Pruritus (12%), Myalgien (11%), periphere motorische Neuropathien (11%) und Alopezie (10%) (Tabelle 4-63).

UE mit einem Schweregrad ≥ 3 , welche bei mehr als 5% der Patienten auftraten waren: Neutropenie (20%), periphere sensorische Neuropathie und Thrombozytopenie (8%) sowie Anämie (6%) (Tabelle 4-64). UE mit Grad 4 traten bei 14 Patienten auf (Tabelle 4-61). Die häufigsten Grad 4-Ereignisse waren Neutropenie (6%) und Thrombozytopenie (3%) (Daten nicht gezeigt).

Während der Studiendauer hatten 41 Patienten (40%) UE Grad 3, 14 Patienten (14%) hatten Ereignisse Grad 4 und ein Patient hatte ein schwerstes (fatales) unerwünschtes Ereignis Grad 5 (siehe Tabelle 4-61).

Die Behandlung wurde aufgrund von unerwünschten Ereignissen insgesamt von 20 Patienten (20%) abgebrochen (siehe Tabelle 4-71). Hierbei war das häufigste Ereignis eine periphere sensorische Neuropathie (6 Patienten) und periphere motorische Neuropathie (3 Patienten).

Tabelle 4-61: Zusammenfassung UE aus Studie SG035-0003 – weitere Untersuchungen

Patienten, N=102		n (%)
Gesamtzahl einzelner UE		295
Patienten mit UE		100 (98)
Patienten mit SUE		25 (25)
Maximale Schwere der UE	Grad 1	11 (11)
	Grad 2	33 (32)
	Grad 3	41 (40)
	Grad 4	14 (14)
	Grad 5	1 (1)
	\geqGrad 3	56 (55)
Behandlungsbedingt (Related) UE		94 (92)
Behandlungsabbruch aufgrund UE		20 (20)
Median der Anzahl von UE pro Patient		10,0

SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-62: UE nach MedDRA Preferred Term, Auftreten $\geq 10\%$ bei Patienten aus Studie SG035-0003 – weitere Untersuchungen

MedDRA Preferred Term, N=102	n (%)
Irgendein Ereignis	100 (98)
Periphere sensorische Neuropathie	48 (47)
Müdigkeit	47 (46)
Übelkeit	43 (42)
Infektion der oberen Atemwege	38 (37)
Diarrhoe	37 (36)
Pyrexie	30 (29)
Neutropenie	22 (22)
Erbrechen	22 (22)
Husten	21 (21)
Arthralgie	19 (19)
Kopfschmerz	19 (19)
Abdominaler Schmerz	17 (17)
Myalgie	17 (17)
Obstipation	16 (16)
Pruritus	16 (16)
Rückenschmerz	14 (14)
Agrypnie	14 (14)
Hautausschlag	14 (14)
Alopezie	13 (13)
Kälteschauer	13 (13)
Dyspnoe	13 (13)
Nachtschweiß	12 (12)
Periphere motorische Neuropathie	12 (12)
Angst	11 (11)
Lymphadenopathie	11 (11)
Oropharyngealer Schmerz	11 (11)
Schwindel	11 (11)
Verminderter Appetit	11 (11)
Schmerzen Extremitäten	10 (10)

Tabelle 4-63: Behandlungsbedingte UE (related) nach MedDRA Preferred Term, Auftreten $\geq 10\%$ bei Patienten (Studie SG035-0003)– weitere Untersuchungen

Bevorzugte Bezeichnung der UE, N=102	n (%)
Irgendein Ereignis	93 (91)
Periphere sensorische Neuropathie	43 (42)
Übelkeit	36 (35)
Müdigkeit	35 (34)
Neutropenie	19 (19)
Diarrhoe	18 (18)
Pyrexie	14 (14)
Erbrechen	13 (13)
Arthralgie	12 (12)
Pruritus	12 (12)
Myalgie	11 (11)
Periphere motorische Neuropathie	11 (11)
Alopezie	10 (10)

UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-64: UE vom Grad ≥ 3 nach MedDRA Preferred Term, Auftreten bei ≥ 2 Patienten (aus Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

UE \geq Grad 3, Auftreten bei ≥ 2 Patienten	
MedDRA Preferred Term, N=102	n (%)
Irgendein Ereignis	56 (55)
Neutropenie	20 (20)
Periphere sensorische Neuropathie	8 (8)
Thrombozytopenie	8 (8)
Anämie	6 (6)
Hyperglykämie	4 (4)
Abdominaler Schmerz	2 (2)
Angst	2 (2)
Demyalisierende Polyneuropathie	2 (2)
Müdigkeit	2 (2)
Pneumonie	2 (2)
Pulmonale Embolie	2 (2)
Pyelonephritis	2 (2)
Pyrexie	2 (2)
Rezidiv Hodgkin Erkrankung	2 (2)

UE \geq Grad 3, Auftreten bei \geq 2 Patienten	
MedDRA Preferred Term, N=102	n (%)
Synkope	2 (2)

UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-65: Studienabbruch aufgrund UE nach MedDRA Preferred Term aus Studie SG035-0003 – weitere Untersuchungen

Behandlungsabbruch	
MedDRA Preferred Term, N=102	n (%)
Anzahl Patienten mit Studienabbruch aufgrund eines UE	20 (20)
Periphere sensorische Neuropathie	6 (6)
Periphere motorische Neuropathie	3 (3)
Rezidiv Hodgkin Erkrankung	2 (2)
Allergische Dermatitis	1 (1)
Arthralgie	1 (1)
Demyelinisierende Polyneuropathie	1 (1)
Muskuläre Schwäche	1 (1)
Myelodysplastisches Syndrom	1 (1)
Pneumonie	1 (1)
Pulmonale Embolie	1 (1)
Rachenenge	1 (1)
Steven-Johnsons-Syndrom	1 (1)

UE: Unerwünschtes Ereignis

Insgesamt wurden während der Studiendauer 37 einzelne SUE berichtet (siehe Tabelle 4-71). Von 102 Patienten, welche die Studienmedikation erhalten haben, erlitten 25 Patienten (25%) mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Insgesamt traten bei 14 Patienten (14%) SUE auf, die vom Prüfarzt auf die Studienmedikation zurückgeführt wurden. Die Behandlung wurde aufgrund von unerwünschten Ereignissen insgesamt von 20 Patienten (20%) abgebrochen (siehe Tabelle 4-71). Hiervon sind 17 Abbrüche (17%) auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zurück zu führen.

Schwerwiegende Ereignisse, die bei jeweils zwei Patienten auftraten sind: abdominaler Schmerz, demyelinisierende Polyneuropathie, Pneumonie, Pneumothorax, pulmonale Embolie, Pyelonephritis und Pyrexie. Alle anderen SUE traten bei jeweils einem Patienten auf.

Es traten keine Todesfälle innerhalb von 3 Wochen und 36 Todesfälle (35%) nach 3 Wochen nach der letzten Dosis von Brentuximabvedotin auf (siehe Tabelle 4-72).

Tabelle 4-66: Zusammenfassung schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus Studie SG035-0003 – weitere Untersuchungen

Patienten, N=102	n (%)
Gesamtzahl einzelner SUE	37
SUE	25 (25)
Behandlungsassoziiertes SUE	14 (14)
Behandlungsabbruch aufgrund UE und SUE	20 (20)

SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-67: Zusammenfassung Todesfälle aus Studie SG035-0003 – weitere Untersuchungen

N=102	n (%)	
Alle Todesfälle	36 (35)	
	Erkrankungsbedingter Tod	10 (10)
Hauptgrund des Todes**	HL Wiederauftreten	1 (1)
Tod nach der letzten Dosis	innerhalb von 3 Wochen	0
	nach 3 Wochen	13 (13)

** Hauptgrund des Todes nur verfügbar, wenn ein UE mit einem fatalen Ausgang in der Datenbank hinterlegt ist.

HL: Hodgkin-Lymphom

Therapiesituation A2 (r/r HL nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt):

Unerwünschte Ereignisse wurden für die Patienten aus Therapiesituation A2 nach der entsprechenden Originalstudie präsentiert und lagen nicht separat für die 41 Patienten mit der zugelassenen Dosierung vor. Tabelle 4-68 liefert eine Zusammenfassung der UE aus den Case Record Forms der ASCT naive Patienten (Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd., 2012).

Tabelle 4-68: UE nach MedDRA Preferred Term und Schweregrad für Patienten mit zugelassener Dosierung

MedDRA Preferred Term, N=41	Grad 1-2, n (%)	Grad 3 oder höher, n (%)
Anämie	0 (0)	1 (2)
Müdigkeit	8 (20)	1 (2)
Übelkeit	5 (12)	1 (2)
Infektion der oberen Atemwege	1 (2)	0 (0)
Diarrhoe	2 (5)	0 (0)
Pyrexie	3 (7)	0 (0)
Neutropenie	2 (5)	12 (29)
Thrombozytopenie	2 (5)	4 (10)
Periphere Neuropathie	14 (34)	5 (12)

aus den Studien SG035-0001, SG035-007, TB-BC010088 sowie 2 Fallserien aus Named Patient Programs

MedDRA: Medizinische Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung

4.3.2.3.3.1.8 Tod und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – 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 4-69: Operationalisierung Tod und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SG035-0003	Gesamtanzahl der Todesfälle, Todesfälle innerhalb von 30 Tagen zur letzten Behandlung mit der Studienmedikation, Todesfälle die nach 30 Tagen oder mehr auftraten nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden anhand des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) in Systemorganklassen und bevorzugte Bezeichnung klassifiziert und anhand des National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3 eingestuft.

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

Tabelle 4-70: Verzerrungsaspekte für Tod und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
SG035-0003	nein	ja	nein	ja

ITT: Intent-to-Treat

Im Rahmen der Studie SG035-0003 wurde keine Randomisierung, Verblindung und Gruppenzuteilung durchgeführt.

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.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie sind im Studienbericht nach der Leitlinie „Structure and Content of Clinical Study Reports“ der ICH dargestellt und erfüllen damit die gültigen Standards für die Berichterstattung (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 1995).

Insgesamt wurden während der Studiendauer 37 einzelne SUE berichtet (siehe Tabelle 4-71). Von 102 Patienten, welche die Studienmedikation erhalten haben, erlitten 25 Patienten (25%) mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Insgesamt traten bei 14 Patienten (14%) SUE auf, die vom Prüfarzt auf die Studienmedikation zurückgeführt wurden. Die Behandlung wurde aufgrund von unerwünschten Ereignissen insgesamt von 20 Patienten (20%) abgebrochen (siehe Tabelle 4-71). Hiervon sind 17 Abbrüche (17%) auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zurück zu führen (Daten nicht gezeigt).

Schwerwiegende Ereignisse, die bei jeweils zwei Patienten auftraten sind: abdominaler Schmerz, demyelinisierende Polyneuropathie, Pneumonie, Pneumothorax, pulmonale Embolie, Pyelonephritis und Pyrexie. Alle anderen SUE traten bei jeweils einem Patienten auf.

Es traten keine Todesfälle innerhalb von 3 Wochen und 36 Todesfälle (35%) nach 3 Wochen nach der letzten Dosis von Brentuximabvedotin auf (siehe Tabelle 4-72).

Tabelle 4-71: Zusammenfassung schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – weitere Untersuchungen

Patienten, N=102	n (%)
Gesamtzahl einzelner SUE	37
SUE	25 (25)
Behandlungsassoziiertes SUE	14 (14)
Behandlungsabbruch aufgrund UE und SUE	20 (20)

SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-72: Zusammenfassung Todesfälle – weitere Untersuchungen

N=102	n (%)	
Alle Todesfälle	36 (35)	
	Erkrankungsbedingter Tod	10 (10)
Hauptgrund des Todes**	HL Wiederauftreten	1 (1)
Tod nach der letzten Dosis	innerhalb von 3 Wochen	0
	nach 3 Wochen	13 (13)

** Hauptgrund des Todes nur verfügbar, wenn ein UE mit einem fatalen Ausgang in der Datenbank hinterlegt ist.

HL: Hodgkin-Lymphom

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.

Subgruppenanalysen wurden im Rahmen des vorliegenden Dossiers nur für die Zulassungsstudie SG035-0003 durchgeführt.

Folgende Subgruppen wurden in der Zulassungsstudie im ITT-Set betrachtet:

- Alter (12-17 Jahre, 18-64 Jahre und ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Baseline Gewicht (≤ 100 kg, > 100 kg)
- vorangegangene Strahlentherapie (ja, nein)
- ECOG Performance Status bei Baseline (0, 1)
- Baseline B-Symptomatik (vorhanden, nicht vorhanden)
- Anzahl der Behandlungen vor ASCT (≤ 2 , > 2)
- Anzahl der Behandlungen nach ASCT (0, ≥ 1)

- Kategorisierte Zeit zwischen ASCT und Rezidiv nach ASCT (≤ 1 Jahr, > 1 Jahr)

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden aufgrund der geringen Patientenzahl nur deskriptiv dargestellt.

Die ORR, als primärer Endpunkt der Studie, war bei allen Subgruppen konsistent. Nach dem Erreichen einer Remission mit Brentuximabvedotin erhielten 7 Patienten anschließend eine ASCT als erste nachfolgende Therapie.

Die nachfolgenden Tabellen zeigen die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen-Analysen auf.

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

4.3.2.3.2.1 Altersgruppen

Tabelle 4-73: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF nach Alter (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

Alter in Jahren	N	Bestes klinisches Ansprechen					Objektive Rate des Ansprechens (CR + PR) n (%)	Kontrollrate der Erkrankung (CR + PR + SDI) n (%)	Exaktes zweiseitiges 95% KI in %		
		CR n (%)	PR n (%)	SDI n (%)	PD n (%)	NE n (%)			Objektives Ansprechen (CR + PR)	Komplette Remission (CR)	Krankheitskontrolle (CR + PR + SDI)
12-17	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (100)	2,5; 100	2,5; 100	2,5; 100
18-64	98	33 (34)	40 (41)	21 (21)	3 (3)	1 (1)	73 (74)	94 (96)	64,7; 82,8	24,4; 43,9	89,9; 98,9
≥65	3	1 (33)	1 (33)	1 (33)	0 (0)	0 (0)	2 (67)	3 (100)	9,4; 99,2	0,8; 90,6	29,2; 100
Total	102	35 (34)	41 (40)	22 (22)	3 (3)	1 (1)	76 (75)	98 (96)	64,9; 82,6	25,2; 44,4	90,3; 98,9

CR: Complete Remission (Komplette Remission); KI: Konfidenzintervall; PR: Partielle Remission; SDI: Stable Disease (Stabile Erkrankung); PD: Progrediente Erkrankung; NE: nicht evaluierbar

Tabelle 4-74: Dauer bis zum objektiven und kompletten Ansprechen nach Alter (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

Alter in Jahren	N	Dauer bis zum objektiven Ansprechen gemäß IRF (Wochen)				Dauer bis zum kompletten Ansprechen gemäß IRF			
		Wochen n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	Wochen n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
12-17	1	1	56,00 (-)	56,0	56,0 / 56,0	1	56,00 (-)	56,0	56,0 / 56,0
18-64	98	73	7,45 (3,54)	5,7	5,1 / 24,3	33	13,87 (8,97)	12,0	5,1 / 49,0
≥65	3	2	5,50 (0,28)	5,5	5,3 / 5,7	1	5,70 (-)	5,7	5,7 / 5,7
Total	102	76	8,04 (6,57)	5,7	5,1 / 56,0	35	14,84 (11,35)	12,0	5,1 / 56,0

IRF: Independent Review Facility (unabhängige Auswertungsstelle); SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

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

Tabelle 4-75: Summe der Querschnittsflächen nach Alter (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

Alter in Jahren	N	Summe der Querschnittsflächen gemäß IRF bei Baseline (cm ²)				Maximale* prozentuale Reduktion der Baseline Summe der Querschnittsflächen gemäß IRF				Patienten mit Summe der Querschnittsflächen-Reduktion nach Baseline gemäß IRF, n (%)
		n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	
12-17	1	0	- (-)	-	- / -	0	- (-)	-	- / -	0
18-64	98	97	32,8 (37,4)	20,4	2 / 224	96	-69,0 (25,5)	-76,5	-100 / 19	94 (96)
≥65	3	2	23,7 (21,6)	23,7	8 / 39	2	-65,0 (2,8)	-65,0	-67 / -63	2 (67)
Total	102	99	32,6 (37,1)	20,4	2 / 224	98	-68,9 (25,2)	-76,0	-100 / 19	96 (94)

* Maximale Reduktion oder minimalste Zunahme, wenn keine Reduktion am Ende der Behandlung bestand.

IRF: Independent Review Facility (unabhängige Auswertungsstelle); SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Tabelle 4-76: Rückgang der Baseline B-Symptomatik nach Alter (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

Alter in Jahren	N	Anzahl der Patienten mit Rückgang der B-Symptomatik***		Dauer Rückgang der B-Symptomatik (Wochen)			
		n (%)	Exaktes zweiseitiges 95% KI in %	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
12-17	0	0 (0)	-; -	0	- (-)	-	- / -
18-64	34	27 (79)	62,1; 91,3	27	3,53 (2,46)	3,14	0,4 / 11,9
≥65	1	0 (0)	2,5; 100	0	- (-)	-	- / -
Total	35	27 (77)	59,9; 89,6	27	3,53 (2,46)	3,14	0,4 / 11,9

*** Definiert als jeder Rückgang jeder B-Symptomatik zu jeder Zeit der Behandlung.

KI: Konfidenzintervall; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

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

Tabelle 4-77: Gesamtüberleben nach Alter (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

Alter in Jahren	N	Anzahl der Todes- fälle, n (%)	Geschätzte Gesamtüberlebensrate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Gesamtüberleben (Wochen)			
			3 Monaten (95% KI)	6 Monaten (95% KI)	9 Monaten (95% KI)	12 Monaten (95% KI)	15 Monaten (95% KI)	18 Monaten (95% KI)	21 Monaten (95% KI)	24 Monaten (95% KI)	Medi- -an	95% KI	25th- 75th Per- zentil	Min. / Max.
12-17	1	0 (0)	100 (100; 100)	100 (100; 100)	100 (100; 100)	100 (100; 100)	100 (100; 100)	100 (100; 100)	100 (100; 100)	100 (100; 100)	-	-;-	-;-	56+ / 56+
18-64	98	11 (11)	99 (97; 100)	97 (94; 100)	95 (90; 99)	90 (84; 96)	79 (64; 95)	79 (64; 95)	79 (64; 95)	79 (64; 95)	-	-;-	-;-	8,0 / 69,1+
≥65	3	2 (67)	100 (100; 100)	100 (100; 100)	67 (13; 100)	0 (0; 100)	0 (0; 100)	0 (0; 100)	0 (0; 100)	0 (0; 100)	47.3	32,0; 47,3	32,0; 47,3	32,0 / 47,3
Total	102	13 (13)	99 (97; 100)	97 (94; 100)	94 (89; 99)	88 (81; 95)	78 (62; 93)	78 (62; 93)	78 (62; 93)	78 (62; 93)	-	-;-	-;-	8,0; 69,1+

KI: Konfidenzintervall

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

Tabelle 4-78: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF nach Alter (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

Alter in Jahren	N	Anzahl der Pati- enten mit PD oder Tod, n (%)	Geschätzte progressionsfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Progressionsfreies Überleben (Wochen)			
			3 Monaten (95% KI)	6 Monaten (95% KI)	9 Monaten (95% KI)	12 Monaten (95% KI)	15 Monaten (95% KI)	18 Monaten (95% KI)	21 Monaten (95% KI)	24 Monaten (95% KI)	Medi- -an	95% KI	25th- 75th Perzentil	Min. / Max.
12-17	1	0 (0)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)	-	-; -	-; -	56,1+ / 56,1+
18-64	98	62 (63)	81 (73; 89)	47 (36; 57)	40 (29; 50)	32 (22; 42)	25 (13; 37)	25 (13; 37)	25 (13; 37)	25 (13; 37)	24,4	21,6; 33,0	20,1; -	5,1 / 67+
≥65	3	2 (67)	67 (13; 100)	67 (13; 100)	67 (13; 100)	0 (0; 100)	0 (0; 100)	0 (0; 100)	0 (0; 100)	0 (0; 100)	39,1	11,3; 39,1	11,3; 39,1	11,3 / 39,1
Total	102	64 (63)	81 (73; 89)	48 (38; 58)	41 (31; 51)	32 (22; 43)	26 (14; 37)	26 (14; 37)	26 (14; 37)	26 (14; 37)	25,1	21,9; 39,1	20,1; -	5,1 / 67+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progrediente Erkrankung

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

Tabelle 4-79: Ereignisfreies Überleben nach Alter (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

Alter in Jahren	N	Anzahl der Patienten mit PD oder Behandlungsabbruch, n (%)	Geschätzte ereignisfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Ereignisfreies Überleben (Wochen)				
			3 Monaten (95% KI)	6 Monaten (95% KI)	9 Monaten (95% KI)	12 Monaten (95% KI)	15 Monaten (95% KI)	18 Monaten (95% KI)	21 Monaten (95% KI)	24 Monaten (95% KI)	Median	95% KI	25th-75th Perzentil	Min. / Max.	
12-17	1	0 (0)	100 (100; 100)	100 (100; 100)	100 (100; 100)	100 (100; 100)	100 (100; 100)	100 (100; 100)	100 (100; 100)	100 (100; 100)	100 (100; 100)	-	-; -	-; -	53,1+ / 53,1+
18-64	98	78 (80)	88 (81; 94)	54 (44; 64)	38 (28; 47)	19 (11; 28)	16 (7; 25)	16 (7; 25)	16 (7; 25)	16 (7; 25)	16 (7; 25)	29,3	23,9; 38,7	20,1; 45,1	0,1 / 61,3+
≥65	3	3 (100)	67 (13; 100)	0 (0; 100)	0 (0; 100)	0 (0; 100)	0 (0; 100)	0 (0; 100)	0 (0; 100)	0 (0; 100)	0 (0; 100)	20,0	11,3; 24,1	11,3; 24,1	11,3 / 24,1
Total	102	81 (79)	87 (81;94)	53 (43; 63)	37 (28; 47)	20 (12; 28)	17 (8, 26)	17 (8, 26)	17 (8, 26)	17 (8, 26)	17 (8, 26)	29,0	23,9; 38,3	20,1; 45,1	0,1 / 61,3+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progrediente Erkrankung

* Maximale Reduktion oder minimalstes Wachstum, wenn es keine Reduktion zum Ende der Behandlung gab.

** Definiert als jeder Rückgang jeder B-Symptomatik zu jeder Zeit der Behandlung.

Generell ist eine Aussage über den Einfluss der einzelnen Altersgruppen auf die Behandlungseffekte aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in den Subgruppen nicht möglich. Die ORR auf die Behandlung wurde bei 100% der Patienten im Alter zwischen 12 und 17 Jahren, bei 74% der Patienten im Alter zwischen 18 und 64 Jahren und bei 67% der Patienten ≥ 65 Jahre beobachtet.

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

4.3.2.3.2.2 Geschlecht

Tabelle 4-80: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF nach Geschlecht (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

Geschlecht	N	Bestes klinisches Ansprechen					Objektive Rate des Ansprechens (CR + PR) n (%)	Kontrollrate der Erkrankung (CR + PR + SDI) n (%)	Exaktes zweiseitiges 95% KI in %		
		CR n (%)	PR n (%)	SDI n (%)	PD n (%)	NE n (%)			Objektives Ansprechen (CR + PR)	Komplette Remission (CR)	Krankheitskontrolle (CR + PR + SDI)
Männlich	48	15 (31)	18 (38)	12 (25)	2 (4)	1 (2)	33 (69)	45 (94)	53,7; 81,3	18,7; 46,3	82,8; 98,7
Weiblich	54	20 (37)	23 (43)	10 (19)	1 (2)	0 (0)	43 (80)	53 (98)	66,5; 89,4	24,3; 51,3	90,1; 100
Total	102	35 (34)	41 (40)	22 (22)	3 (3)	1(1)	76 (75)	98 (96)	64,9; 82,6	25,2; 44,4	90,3; 98,9

CR: Complete Remission (Komplette Remission); KI: Konfidenzintervall; PR: Partielle Remission; SDI: Stable Disease (Stabile Erkrankung); PD: Progrediente Erkrankung; NE: nicht evaluierbar

Tabelle 4-81 Dauer bis zum objektiven und kompletten Ansprechen gemäß IRF nach Geschlecht (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

Geschlecht	N	Dauer bis zum objektiven Ansprechen (Wochen)				Dauer bis zum kompletten Ansprechen (Wochen)			
		Wochen n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	Wochen n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
Männlich	48	33	7,01 (3,81)	5,60	5,1; 24,3	15	15,56 (11,57)	12,40	5,1 / 49,0
Weiblich	54	43	8,83 (8,04)	5,70	5,1; 56,0	20	14,30 (11,45)	11,65	5,1 / 56,0
Total	102	76	8,04 (6,57)	5,70	5,1; 56,0	35	14,84 (11,35)	12,00	5,1 / 56,0

SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

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

Tabelle 4-82: Summe der Querschnittsflächen gemäß IRF nach Geschlecht (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

		Summe der Querschnittsflächen gemäß IRF bei Baseline (cm ²)				Maximale* prozentuale Reduktion der Baseline Summe der Querschnittsflächen gemäß IRF				Patienten mit Summe der Querschnittsflächen-Reduktion nach Baseline gemäß IRF, n (%)
Geschlecht	N	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	
Männlich	48	47	36,6 (41,2)	22,2	2 / 224	46	-66,3 (24,4)	-72,0	-100 / 18	45 (94)
Weiblich	54	52	29,0 (32,9)	18,6	2 / 172	52	-71,2 (25,9)	-78,5	-100 / 19	51 (94)
Total	102	99	32,6 (37,1)	20,4	2 / 224	98	-68,9 (25,2)	-76,0	-100 / 19	96 (94)

* Maximale Reduktion oder minimalste Zunahme, wenn keine Reduktion am Ende der Behandlung bestand.

IRF: Independent Review Facility (unabhängige Auswertungsstelle); SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Tabelle 4-83: Rückgang Baseline B-Symptomatik nach Geschlecht (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit Rückgang der B-Symptomatik***		Dauer Rückgang der B-Symptomatik (Wochen)			
Geschlecht	N	n (%)	Exaktes zweiseitiges 95% KI in %	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
Männlich	17	10 (59)	32,9; 81,6	10	3,00 (1,71)	3,14	0,6 / 7,0
Weiblich	18	17 (94)	72,7; 99,9	17	3,85 (2,82)	3,14	0,4 / 11,9
Total	35	27 (77)	59,9; 89,6	27	3,53 (2,46)	3,14	0,4 / 11,9

*** Definiert als jeder Rückgang jeder B-Symptomatik zu jeder Zeit der Behandlung.

KI: Konfidenzintervall; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

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

Tabelle 4-84: Gesamtüberleben nach Geschlecht (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

Geschlecht	N	Anzahl der Todesfälle, n (%)	Geschätzte Gesamtüberlebensrate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Gesamtüberleben (Wochen)			
			3 Monaten (95% KI)	6 Monaten (95% KI)	9 Monaten (95% KI)	12 Monaten (95% KI)	15 Monaten (95% KI)	18 Monaten (95% KI)	21 Monaten (95% KI)	24 Monaten (95% KI)	Median	95% KI	25th-75th Perzentil	Min. / Max.
Männlich	48	9 (19)	98 (94; 100)	94 (87; 100)	92 (84; 99)	81 (70; 93)	68 (42; 94)	68 (42; 94)	68 (42; 94)	68 (42; 94)	-	62,6; -	62,6; -	8 / 69,1+
Weiblich	54	4 (7)	100 (100; 100)	100 (100; 100)	96 (91; 100)	94 (87; 100)	87 (74; 100)	87 (74; 100)	87 (74; 100)	87 (74; 100)	-	-; -	-; -	17,3+ / 68,1+
Total	102	13 (13)	99 (97; 100)	97 (94; 100)	94 (89; 99)	88 (81; 95)	78 (62; 93)	78 (62; 93)	78 (62; 93)	78 (62; 93)	-	-; -	-; -	8 / 69,1+

KI: Konfidenzintervall

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

Tabelle 4-85: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF nach Geschlecht (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit PD oder Tod, n (%)	Geschätzte progressionsfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Progressionsfreies Überleben (Wochen)			
Geschlecht	N		3 Monaten (95% KI)	6 Monaten (95% KI)	9 Monaten (95% KI)	12 Monaten (95% KI)	15 Monaten (95% KI)	18 Monaten (95% KI)	21 Monaten (95% KI)	24 Monaten (95% KI)	Median	95% KI	25th-75th Perzentil	Min. / Max.
Männlich	48	32 (67)	70 (57; 83)	40 (25; 54)	35 (21; 49)	26 (12; 40)	26 (12; 40)	26 (12; 40)	26 (12; 40)	26 (12; 40)	22,3	20,1; 33,0	12,3; -	5,1 / 66,1 +
Weiblich	54	32 (59)	91 (83; 98)	55 (41; 68)	46 (32; 60)	38 (24; 52)	25 (7; 44)	25 (7; 44)	25 (7; 44)	25 (7; 44)	30,7	22,4; 53,1	20,7; -	5,3+ / 67+
Total	102	64 (63)	81 (73; 89)	48 (38; 58)	41 (31; 51)	32 (22; 43)	26 (14; 37)	26 (14; 37)	26 (14; 37)	26 (14; 37)	25,1	21,9; 39,1	20,1; -	5,1; 67+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progrediente Erkrankung

Tabelle 4-86: Ereignisfreies Überleben nach Geschlecht (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit PD oder Behandlungsabbruch, n (%)	Geschätzte ereignisfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Ereignisfreies Überleben (Wochen)			
Geschlecht	N		3 Monaten (95% KI)	6 Monaten (95% KI)	9 Monaten (95% KI)	12 Monaten (95% KI)	15 Monaten (95% KI)	18 Monaten (95% KI)	21 Monaten (95% KI)	24 Monaten (95% KI)	Median	95% KI	25th-75th Perzentil	Min. / Max.
Männlich	48	44 (92)	75 (63; 87)	33 (20; 47)	27 (15; 40)	8 (1; 16)	8 (1; 16)	8 (1; 16)	8 (1; 16)	8 (1; 16)	21,4	18,1; 25,0	12,7; 39,3	0,1 / 61,3+
Weiblich	54	37 (69)	98 (95; 100)	70 (58; 83)	46 (33; 60)	30 (17; 44)	24 (9; 40)	24 (9; 40)	24 (9; 40)	24 (9; 40)	38,5	29,4; 44,1	25,1; 53,1	11,6 / 61,1+
Total	102	81 (79)	87 (81; 94)	53 (43; 63)	37 (28; 47)	20 (12; 28)	17 (8; 26)	17 (8; 26)	17 (8; 26)	17 (8; 26)	29,0	23,9; 38,3	20,1; 45,1	0,1 / 61,3+

Die Studienpopulation war bezüglich des Geschlechts ausgeglichen (53% Frauen). In den Subgruppen zeigt sich, dass Frauen eine leicht höhere ORR haben als Männer (80% vs. 69%), dennoch ist diese Aussage nicht bedeutend, da sich die KI überschneiden. Auch in der CR-Rate zeigen sich leicht niedrigere Werte bei Männern als bei Frauen. Die Rückgangsrate der B-Symptomatik ist ebenfalls bei Frauen höher (94%, 18 weibliche Patienten mit B-Symptomatik) als bei Männern (59%, 17 männliche Patienten mit B-Symptomatik) und weibliche Patienten zeigen ein längeres EFS als männliche Patienten (38,5 Wochen vs. 21,4 Wochen). Generell ist eine Aussage über den Einfluss des Geschlechts auf die Behandlungseffekte aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in den Subgruppen nicht möglich.

4.3.2.3.3.2.3 Baseline Gewicht

Tabelle 4-87: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF nach Gewicht (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

Gewicht	N	Bestes klinisches Ansprechen					Objektive Rate des Ansprechens (CR + PR) n (%)	Kontrollrate der Erkrankung (CR + PR + SDI) n (%)	Exaktes zweiseitiges 95% KI in %		
		CR n (%)	PR n (%)	SDI n (%)	PD n (%)	NE n (%)			Objektives Ansprechen (CR + PR)	Komplette Remission (CR)	Krankheitskontrolle (CR + PR + SDI)
≤100 kg	91	29 (32)	39 (43)	19 (21)	3 (3)	1 (1)	68 (75)	87 (96)	64,5; 83,3	22,5; 42,5	89,1; 98,8
>100 kg	11	6 (55)	2 (18)	3 (27)	0	0	8 (73)	11 (100)	39; 94	23,4; 83,3	71,5; 100
Total	102	35 (34)	41 (40)	22 (22)	3 (3)	1 (1)	76 (75)	98 (96)	64,9; 82,6	25,2; 44,4	90,3; 98,9

CR: Complete Remission (Komplette Remission); KI: Konfidenzintervall; PR: Partielle Remission; SDI: Stable Disease (Stabile Erkrankung); PD: Progrediente Erkrankung; NE: nicht evaluierbar

Tabelle 4-88: Dauer bis zum objektiven und kompletten Ansprechen gemäß IRF nach Gewicht (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

Gewicht	N	Dauer bis zum objektiven Ansprechen (Wochen)				Dauer bis zum kompletten Ansprechen (Wochen)			
		Wochen n	Mittel-wert (SD)	Median	Min. / Max.	Wochen n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
≤100 kg	91	68	8,05 (6,61)	5,70	5,1 / 56,0	29	14,44 (11,78)	12,00	5,1 / 56,0
>100 kg	11	8	7,91 (6,64)	5,60	5,1 / 24,3	6	16,75 (9,71)	13,30	5,1 / 32,1
Total	102	76	8,04 (6,57)	5,70	5,1 / 56,0	35	14,84 (11,35)	12,00	5,1 / 56,0

SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

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

Tabelle 4-89: Summe der Querschnittsflächen gemäß IRF nach Gewicht (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

		Summe der Querschnittsflächen gemäß IRF bei Baseline (cm ²)				Maximale* prozentuale Reduktion der Baseline Summe der Querschnittsflächen gemäß IRF				Patienten mit Summe der Querschnittsflächen-Reduktion nach Baseline gemäß IRF, n (%)
Gewicht	N	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	
≤100 kg	91	88	30,8 (32,7)	20,1	2 / 172	87	-69,6 (25,1)	-77,0	-100 / 19	85 (93)
>100 kg	11	11	47,6 (62,1)	22,2	4 / 224	11	-63,3 (26,6)	-68,0	-97 / -22	11 (100)
Total	102	99	32,6 (37,1)	20,4	2 / 224	98	-68,9 (25,2)	-76,0	-100 / 19	96 (94)

* Maximale Reduktion oder minimalste Zunahme, wenn keine Reduktion am Ende der Behandlung bestand.

IRF: Independent Review Facility (unabhängige Auswertungsstelle); SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Tabelle 4-90: Rückgang der Baseline B-Symptomatik nach Gewicht (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit Rückgang der B-Symptomatik***		Dauer Rückgang der B-Symptomatik (Wochen)			
Gewicht	N	n (%)	Exaktes zweiseitiges 95% KI in %	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
≤100 kg	32	24 (75)	56,6; 88,5	24	3,62 (2,60)	3,14	0,4 / 11,9
>100 kg	3	3 (100)	29,2; 100	3	2,86 (0,62)	3,14	2,1 / 3,3
Total	35	27 (77)	59,9; 89,6	27	3,53 (2,46)	3,14	0,4 / 11,9

*** Definiert als jeder Rückgang jeder B-Symptomatik zu jeder Zeit der Behandlung.

KI: Konfidenzintervall; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

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

Tabelle 4-91: Gesamtüberleben (OS) nach Gewicht (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Todesfälle, n (%)	Geschätzte Gesamtüberlebensrate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Gesamtüberleben (Wochen)			
Gewicht	N		3 Monaten (95% KI)	6 Monaten (95% KI)	9 Monaten (95% KI)	12 Monaten (95% KI)	15 Monaten (95% KI)	18 Monaten (95% KI)	21 Monaten (95% KI)	24 Monaten (95% KI)	Median	95% KI	25th-75th Perzentil	Min. / Max.
≤100 kg	91	12 (13)	99 (97; 100)	97 (93; 100)	93 (88; 98)	88 (80; 95)	74 (55; 94)	74 (55; 94)	74 (55; 94)	74 (55; 94)	-	62,6; -	62,6; -	8 / 68,1+
>100 kg	11	1 (9)	100 (100; 100)	100 (100; 100)	100 (100; 100)	91 (74; 100)	91 (74; 100)	91 (74; 100)	91 (74; 100)	91 (74; 100)	-	-; -	-; -	41,3 / 69,1+
Total	102	13 (13)	99 (97; 100)	97 (94; 100)	94 (89; 99)	88 (81; 95)	78 (62; 93)	78 (62; 93)	78 (62; 93)	78 (62; 93)	-	-; -	-; -	8 / 69,1+

KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-92: Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß IRF nach Gewicht (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit PD oder Tod, n (%)	Geschätzte progressionsfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Progressionsfreies Überleben (Wochen)			
Gewicht	N		3 Monaten (95% KI)	6 Monaten (95% KI)	9 Monaten (95% KI)	12 Monaten (95% KI)	15 Monaten (95% KI)	18 Monaten (95% KI)	21 Monaten (95% KI)	24 Monaten (95% KI)	Median	95% KI	25th-75th Perzentil	Min. / Max.
≤100 kg	91	57 (63)	81 (73; 89)	49 (38; 59)	42 (32; 53)	33 (22; 43)	25 (12; 38)	25 (12; 38)	25 (12; 38)	25 (12; 38)	25,1	21,6; 39,3	20,1; 57,1	5,1 / 67+
>100 kg	11	7 (64)	80 (55; 100)	40 (10; 70)	30 (2; 58)	30 (2; 58)	30 (2; 58)	30 (2; 58)	30 (2; 58)	30 (2; 58)	23,7	12,0; -	20,6; -	11,9+ / 66,1+
Total	102	64 (63)	81 (73;89)	48 (38; 58)	41 (31; 51)	32 (22; 43)	26 (14; 37)	26 (14; 37)	26 (14; 37)	26 (14; 37)	25,1	21,9; 39,1	20,1; -	5,1 / 67+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progrediente Erkrankung

Tabelle 4-93: Ereignisfreies Überleben (EFS) nach Gewicht (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

Gewicht	N	Anzahl der Patienten mit PD oder Behandlungsabbruch, n (%)	Geschätzte ereignisfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Ereignisfreies Überleben (Wochen)			
			3 Monaten (95% KI)	6 Monaten (95% KI)	9 Monaten (95% KI)	12 Monaten (95% KI)	15 Monaten (95% KI)	18 Monaten (95% KI)	21 Monaten (95% KI)	24 Monaten (95% KI)	Median	95% KI	25th-75th Perzentil	Min. / Max.
≤100 kg	91	71 (78)	87 (80; 94)	54 (44; 64)	36 (26; 46)	22 (13; 31)	18 (9; 28)	18 (9; 28)	18 (9; 28)	18 (9; 28)	29,1	24,1; 38,3	20,1; 45,1	0,1 / 61,3+
>100 kg	11	10 (91)	91 (74; 100)	45 (16; 75)	45 (16; 75)	9 (0; 26)	9 (0; 26)	9 (0; 26)	9 (0; 26)	9 (0; 26)	23,1	16,1; 44,4	18,1; 44,4	3,1 / 51,1+
Total	102	81 (79)	87 (81; 94)	53 (43; 63)	37 (28; 47)	20 (12; 28)	17 (8; 26)	17 (8; 26)	17 (8; 26)	17 (8; 26)	29,0	23,9; 38,3	20,1; 45,1	0,1 / 61,3+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progrediente Erkrankung

Generell ist eine Aussage über den Einfluss des Körpergewichtes auf die Behandlungseffekte aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in den Subgruppen nicht möglich. Die ORR auf die Behandlung wurde bei 75% der Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 100 kg und bei 73% der Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg beobachtet.

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

4.3.2.3.2.4 Vorangegangene Strahlentherapie

Tabelle 4-94: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF nach vorheriger Strahlentherapie (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

Vorangegangene Strahlentherapie	N	Bestes klinisches Ansprechen					Objektive Rate des Ansprechens (CR + PR) n (%)	Kontrollrate der Erkrankung (CR + PR + SDI) n (%)	Exaktes zweiseitiges 95% KI in %		
		CR n (%)	PR n (%)	SDI n (%)	PD n (%)	NE n (%)			Objektives Ansprechen (CR + PR)	Komplette Remission (CR)	Krankheitskontrolle (CR + PR + SDI)
Ja	67	21 (31)	30 (45)	13 (19)	2 (3)	1 (1)	51 (76)	64 (96)	64,1; 85,7	20,6; 43,8	87,5; 99,1
Nein	35	14 (40)	11 (31)	9 (26)	1 (3)	0 (0)	25 (71)	34 (97)	53,7; 85,4	23,9; 57,9	85,1; 99,9
Total	102	35 (34)	41 (40)	22 (22)	3 (3)	1 (1)	76 (75)	98 (96)	64,9; 82,6	25,2; 44,4	90,3; 98,9

CR: Complete Remission (Komplette Remission); KI: Konfidenzintervall; PR: Partielle Remission; SDI: Stable Disease (Stabile Erkrankung); PD: Progrediente Erkrankung; NE: nicht evaluierbar

Tabelle 4-95: Dauer bis zum objektiven und kompletten Ansprechen gemäß IRF nach vorheriger Strahlentherapie (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

Vorangegangene Strahlentherapie	N	Dauer bis zum objektiven Ansprechen (Wochen)				Dauer bis zum kompletten Ansprechen (Wochen)			
		Wochen n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	Wochen n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
Ja	67	51	8,36 (7,45)	5,70	5,1 / 56,0	21	12,83 (10,25)	12,00	5,1 / 56,0
Nein	35	25	7,37 (4,32)	5,40	5,1 / 24,3	14	17,86 (12,61)	12,50	5,1 / 49,0
Total	102	76	8,04 (6,57)	5,70	5,1 / 56,0	35	14,84 (11,35)	12,00	5,1 / 56,0

SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

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

Tabelle 4-96: Summe der Querschnittsflächen gemäß IRF nach vorheriger Strahlentherapie (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

		Summe der Querschnittsflächen gemäß IRF bei Baseline (cm ²)				Maximale* prozentuale Reduktion der Baseline Summe der Querschnittsflächen gemäß IRF				Patienten mit Summe der Querschnittsflächen-Reduktion nach Baseline gemäß IRF, n (%)
Vorange-gangene Strahlen-therapie	N	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	
Ja	67	66	33,9 (41,5)	19,9	2 / 224	65	-70,1 (25,1)	-78,0	-100 / 18	64 (96)
Nein	35	33	30,1 (26,5)	21,7	4 / 127	33	-66,6 (25,7)	-68,0	-100 / 19	32 (91)
Total	102	99	32,6 (37,1)	20,4	2 / 224	98	-68,9 (25,2)	-76,0	-100 / 19	96 (94)

* Maximale Reduktion oder minimalste Zunahme, wenn keine Reduktion am Ende der Behandlung bestand.

IRF: Independent Review Facility (unabhängige Auswertungsstelle); SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Tabelle 4-97: Rückgang der Baseline B-Symptomatik nach vorheriger Strahlentherapie (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit Rückgang der B-Symptomatik***		Dauer Rückgang der B-Symptomatik (Wochen)			
Vorange-gangene Strahlen-therapie	N	n (%)	Exaktes zweiseitiges 95% KI in %	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
Ja	24	18 (75)	53,3; 90,2	18	3,65 (2,77)	3,14	0,4 / 11,9
Nein	11	9 (82)	48,2; 97,7	9	3,30 (1,82)	3,14	0,6 / 6,1
Total	35	27 (77)	59,9; 89,6	27	3,53 (2,46)	3,14	0,4 / 11,9

*** Definiert als jeder Rückgang jeder B-Symptomatik zu jeder Zeit der Behandlung.

KI: Konfidenzintervall; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

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

Tabelle 4-98: Gesamtüberleben nach vorheriger Strahlentherapie (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

Vorangegangene Strahlentherapie	N	Anzahl der Todesfälle, n (%)	Geschätzte Gesamtüberlebensrate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Gesamtüberleben (Wochen)			
			3 Monaten (95% KI)	6 Monaten (95% KI)	9 Monaten (95% KI)	12 Monaten (95% KI)	15 Monaten (95% KI)	18 Monaten (95% KI)	21 Monaten (95% KI)	24 Monaten (95% KI)	Median	95% KI	25th-75th Perzentil	Min. / Max.
Ja	67	9 (13)	99 (96; 100)	95 (91; 100)	95 (91; 100)	88 (80; 97)	71 (47; 95)	71 (47; 95)	71 (47; 95)	71 (47; 95)	-	62,6; -	62,6; -	8 / 69,1+
Nein	35	4 (11)	100 (100; 100)	100 (100; 100)	91 (81; 100)	87 (76; 99)	87 (76; 99)	87 (76; 99)	87 (76; 99)	87 (76; 99)	-	-; -	-; -	25,3 / 68,1+
Total	102	13 (13)	99 (97; 100)	97 (94; 100)	94 (89; 99)	88 (81; 95)	78 (62; 93)	78 (62; 93)	78 (62; 93)	78 (62; 93)	-	-; -	-; -	8 / 69,1+

KI: Konfidenzintervall

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

Tabelle 4-99: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF nach vorheriger Strahlentherapie (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit PD oder Tod, n (%)	Geschätzte progressionsfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Progressionsfreies Überleben (Wochen)			
Vorange-gangene Strahlen-therapie	N		3 Monaten (95% KI)	6 Monaten (95% KI)	9 Monaten (95% KI)	12 Monaten (95% KI)	15 Monaten (95% KI)	18 Monaten (95% KI)	21 Monaten (95% KI)	24 Monaten (95% KI)	Medi-an	95% KI	25th-75th Per-zentil	Min. / Max.
Ja	67	43 (64)	79 (69; 89)	48 (36; 60)	39 (27; 52)	31 (18; 43)	23 (7; 39)	23 (7; 39)	23 (7; 39)	23 (7; 39)	24,4	21,6; 39,3	20,1; 57,1	5,1 / 67+
Nein	35	21 (60)	85 (73; 97)	47 (30; 64)	44 (26; 61)	36 (18; 53)	27 (7; 47)	27 (7; 47)	27 (7; 47)	27 (7; 47)	25,1	20,3; 53,1	20,1; -	6 / 61,4+
Total	102	64 (63)	81 (73; 89)	48 (38; 58)	41 (31; 51)	32 (22; 43)	26 (14; 37)	26 (14; 37)	26 (14; 37)	26 (14; 37)	25,1	21,9; 39,1	20,1; -	5,1 / 67+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progrediente Erkrankung

Tabelle 4-100: Ereignisfreies Überleben nach vorheriger Strahlentherapie (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit PD oder Behandlungsabbruch, n (%)	Geschätzte ereignisfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Ereignisfreies Überleben (Wochen)			
Vorange-gangene Strahlen-therapie	N		3 Monaten (95% KI)	6 Monaten (95% KI)	9 Monaten (95% KI)	12 Monaten (95% KI)	15 Monaten (95% KI)	18 Monaten (95% KI)	21 Monaten (95% KI)	24 Monaten (95% KI)	Medi-an	95% KI	25th-75th Per-zentil	Min. / Max.
Ja	67	53 (79)	87 (78; 95)	54 (42; 66)	36 (24; 47)	18 (8; 29)	18 (8; 29)	18 (8; 29)	18 (8; 29)	18 (8; 29)	29,4	21,9; 39,0	20,1; 45,1	0,1 / 60,9+
Nein	35	28 (80)	89 (78; 99)	51 (35; 68)	40 (24; 56)	22 (8; 36)	17 (2; 31)	17 (2; 31)	17 (2; 31)	17 (2; 31)	28,3	22,0; 41,3	20,0; 49,0	6,1 / 61,3+
Total	102	81 (79)	87 (81; 94)	53 (43; 63)	37 (28; 47)	20 (12; 28)	17 (8; 26)	17 (8; 26)	17 (8; 26)	17 (8; 26)	29,0	23,9; 38,3	20,1; 45,1	0,1 / 61,3+

Generell ist eine Aussage über den Einfluss einer vorangegangenen Strahlentherapie auf die Behandlungseffekte aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in den Subgruppen nicht möglich. Die ORR auf die Behandlung wurde bei 76% der Patienten mit vorangegangener Strahlentherapie und bei 71% der Patienten ohne vorangegangene Strahlentherapie beobachtet.

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

4.3.2.3.2.5 ECOG Performance Status bei Baseline

Tabelle 4-101: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF nach ECOG Performance Status (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

ECOG Score	N	Bestes klinisches Ansprechen					Objektive Rate des Ansprechens (CR + PR) n (%)	Kontrollrate der Erkrankung (CR + PR + SDI) n (%)	Exaktes zweiseitiges 95% KI in %		
		CR n (%)	PR n (%)	SDI n (%)	PD n (%)	NE n (%)			Objektives Ansprechen (CR + PR)	Komplette Remission (CR)	Krankheitskontrolle (CR + PR + SDI)
0	42	20 (48)	15 (36)	7 (17)	0 (0)	0 (0)	35 (83)	42 (100)	68,6; 93	32; 63,6	91,6; 100
1	60	15 (25)	26 (43)	15 (25)	3 (5)	1 (2)	41 (68)	56 (93)	55; 79,7	14,7; 37,9	83,8; 98,2
Total	102	35 (34)	41 (40)	22 (22)	3 (3)	1 (1)	76 (75)	98 (96)	64,9; 82,6	25,2; 44,4	90,3; 98,9

CR: Complete Remission (Komplette Remission); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PR: Partielle Remission; SDI: Stable Disease (Stabile Erkrankung); PD: Progrediente Erkrankung; NE: nicht evaluierbar

Tabelle 4-102: Dauer bis zum objektiven und kompletten Ansprechen gemäß IRF nach ECOG Performance Status (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

ECOG Score	N	Dauer bis zum objektiven Ansprechen (Wochen)				Dauer bis zum kompletten Ansprechen (Wochen)			
		Wochen n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	Wochen n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
0	42	35	7,09 (2,85)	5,70	5,1 / 14,0	20	13,20 (9,98)	12,00	5,1 / 49,0
1	60	41	8,84 (8,52)	5,60	5,1 / 56,0	15	17,03 (12,99)	12,00	5,3 / 56,0
Total	102	76	8,04 (6,57)	5,70	5,1 / 56,0	35	14,84 (11,35)	12,00	5,1 / 56,0

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

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

Tabelle 4-103: Summe der Querschnittsflächen gemäß IRF nach ECOG Performance Status (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

		SPD gemäß IRF bei Baseline (cm ²)				Maximale* prozentuale Reduktion der Baseline Summe der Querschnittsflächengemäß IRF				Patienten mit Reduktion der Summe der Querschnittsflächen nach Baseline gemäß IRF, n (%)
ECOG Score	N	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	
0	42	42	31,8 (34,5)	20,2	2 / 172	42	-73,9 (22,5)	-82,5	-100 / -15	42 (100)
1	60	57	33,3 (39,1)	21,7	2 / 224	56	-65,1 (26,2)	-68,5	-100 / 19	54 (90)
Total	102	99	32,6 (37,1)	20,4	2 / 224	98	-68,9 (25,2)	-76,0	-100 / 19	96 (94)

* Maximale Reduktion oder minimalste Zunahme, wenn keine Reduktion am Ende der Behandlung bestand.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IRF: Independent Review Facility (unabhängige Auswertungsstelle); SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SPD: Sum of the Product of Diameters (Summe des Produktes der Durchmesser nach (Cheson et al., 2007))

Tabelle 4-104: Rückgang B-Symptomatik (Baseline) nach ECOG Performance Status (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit Rückgang der B-Symptomatik***		Dauer Rückgang der B-Symptomatik (Wochen)			
ECOG Score	N	n (%)	Exaktes zweiseitiges 95% KI in %	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
0	11	9 (82)	48,2; 97,7	9	3,59 (1,51)	3,14	2,1 / 6,1
1	24	18 (75)	53,3; 90,2	18	3,51 (2,86)	3,14	0,4 / 11,9
Total	35	27 (77)	59,9; 89,6	27	3,53 (2,46)	3,14	0,4 / 11,9

*** Definiert als jeder Rückgang jeder B-Symptomatik zu jeder Zeit der Behandlung.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

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

Tabelle 4-105: Gesamtüberleben nach ECOG Performance Status (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

ECOG Score	N	Anzahl der Todesfälle, n (%)	Geschätzte Gesamtüberlebensrate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Gesamtüberleben (Wochen)			
			3 Monaten (95% KI)	6 Monaten (95% KI)	9 Monaten (95% KI)	12 Monaten (95% KI)	15 Monaten (95% KI)	18 Monaten (95% KI)	21 Monaten (95% KI)	24 Monaten (95% KI)	Median	95% KI	25th-75th Perzentil	Min. / Max.
0	42	2 (5)	100 (100; 100)	100 (100; 100)	97 (92; 100)	97 (92; 100)	84 (58; 100)	84 (58; 100)	84 (58; 100)	84 (58; 100)	-	62,6; -	-; -	25,3+ / 69,1+
1	60	11 (18)	98 (95; 100)	95 (89; 100)	91 (84; 99)	81 (70; 92)	75 (59; 90)	75 (59; 90)	75 (59; 90)	75 (59; 90)	-	-; -	57,9; -	8 / 68,1+
Total	102	13 (13)	99 (97; 100)	97 (94; 100)	94 (89; 99)	88 (81; 95)	78 (62; 93)	78 (62; 93)	78 (62; 93)	78 (62; 93)	-	-; -	-; -	8 / 69,1+

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-106: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF nach ECOG Performance Status (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

ECOG Score	N	Anzahl der Patienten mit PD oder Tod, n (%)	Geschätzte progressionsfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Progressionsfreies Überleben (Wochen)			
			3 Monaten (95% KI)	6 Monaten (95% KI)	9 Monaten (95% KI)	12 Monaten (95% KI)	15 Monaten (95% KI)	18 Monaten (95% KI)	21 Monaten (95% KI)	24 Monaten (95% KI)	Median	95% KI	25th-75th Perzentil	Min. / Max.
0	42	26 (62)	88 (78; 98)	49 (34; 64)	47 (31; 62)	37 (21; 53)	31 (14; 48)	31 (14; 48)	31 (14; 48)	31 (14; 48)	25,1	21,6; 57,1	20,7; -	11,3 / 67+
1	60	38 (63)	76 (65; 87)	47 (34; 61)	37 (23; 50)	30 (17; 43)	25 (11; 39)	25 (11; 39)	25 (11; 39)	25 (11; 39)	23,7	20,3; 33,0	13,1; 53,1	5,1 / 61,3+
Total	102	64 (63)	81 (73; 89)	48 (38; 58)	41 (31; 51)	32 (22; 43)	26 (14; 37)	26 (14; 37)	26 (14; 37)	26 (14; 37)	25,1	21,9; 39,1	20,1; -	5,1 / 67+

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD: Progrediente Erkrankung

Tabelle 4-107: Ereignisfreies Überleben nach ECOG Performance Status (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

ECOG Score	N	Anzahl der Patienten mit PD oder Behandlungsabbruch, n (%)	Geschätzte ereignisfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Ereignisfreies Überleben (Wochen)				
			3 Monaten (95% KI)	6 Monaten (95% KI)	9 Monaten (95% KI)	12 Monaten (95% KI)	15 Monaten (95% KI)	18 Monaten (95% KI)	21 Monaten (95% KI)	24 Monaten (95% KI)	Median	95% KI	25th-75th Perzentil	Min. / Max.	
0	42	28 (67)	93 (85; 100)	60 (45; 74)	48 (33; 63)	28 (12; 44)	28 (12; 44)	28 (12; 44)	28 (12; 44)	28 (12; 44)	28 (12; 44)	37,0	25,0; 49,0	22,0; -	3,1 / 61,3+
1	60	53 (88)	83 (74; 93)	48 (36; 61)	30 (18; 42)	13 (5; 22)	9 (0; 18)	9 (0; 18)	9 (0; 18)	9 (0; 18)	9 (0; 18)	25,1	20,4; 34,0	18,1; 40,2	0,1 / 61,1+
Total	102	81 (79)	87 (81; 94)	53 (43; 63)	37 (28; 47)	20 (12; 28)	17 (8; 26)	17 (8; 26)	17 (8; 26)	17 (8; 26)	17 (8; 26)	29,0	23,9; 38,3	20,1; 45,1	0,1 / 61,3+

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD: Progrediente Erkrankung

Etwas mehr als die Hälfte der Patienten hatte zu Studienbeginn einen ECOG Performance Status von 1 (60 Patienten). Patienten mit einem ECOG Performance Status von 0 (42 Patienten) zeigten eine bessere ORR (83%) als Patienten mit einem ECOG Performance Status von 1 (68%). Dies wird auch in der CR-Rate deutlich (48% vs. 25% ECOG Status 0 gegen ECOG Status 1). Generell ist eine Aussage über den Einfluss des ECOG Performance Status bei Baseline auf die Behandlungseffekte aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in den Subgruppen nicht möglich.

4.3.2.3.2.6 Baseline B-Symptomatik

Tabelle 4-108: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF nach Baseline B-Symptomatik (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

Baseline B-Symptomatik	N	Bestes klinisches Ansprechen					Objektive Rate des Ansprechens (CR + PR) n (%)	Kontrollrate der Erkrankung (CR + PR + SDI) n (%)	Exaktes zweiseitiges 95% KI in %		
		CR n (%)	PR n (%)	SDI n (%)	PD n (%)	NE n (%)			Objektives Ansprechen (CR + PR)	Komplette Remission (CR)	Krankheitskontrolle (CR + PR + SDI)
Vorhanden	35	10 (29)	16 (46)	7 (20)	2 (6)	0 (0)	26 (74)	33 (94)	56,7; 87,5	14,6; 46,3	80,8; 99,3
Nicht vorhanden	67	25 (37)	25 (37)	15 (22)	1 (1)	1 (1)	50 (75)	65 (97)	62,5; 84,5	25,8; 50	89,6; 99,6
Total	102	35 (34)	41 (40)	22 (22)	3 (3)	1 (1)	76 (75)	98 (96)	64,9; 82,6	25,2; 44,4	90,3; 98,9

CR: Complete Remission (Komplette Remission); KI: Konfidenzintervall; PR: Partielle Remission; SDI: Stable Disease (Stabile Erkrankung); PD: Progrediente Erkrankung; NE: nicht evaluierbar

Tabelle 4-109: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF, nach Rückgang B-Symptomatik (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

Subgruppe von Patienten mit B-Symptomatik bei Baseline (N=35)					
Rückgang B-Symptomatik	SDI oder besser n (%)	CR n (%)	PR n (%)	SDI n (%)	PD n (%)
Ja	27 (82)	10 (100)	12 (75)	5 (71)	0 (100)
Nein	6 (18)	0 (0)	4 (25)	2 (29)	2 (100)

CR: Complete Remission (Komplette Remission); PR: Partielle Remission; SDI: Stable Disease (Stabile Erkrankung); PD: Progrediente Erkrankung;

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

Tabelle 4-110: Dauer bis zum objektiven Ansprechen gemäß IRF nach Baseline B-Symptomatik (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

Baseline B-Symptomatik	N	Dauer bis zum objektiven Ansprechen (Wochen)				Dauer bis zum kompletten Ansprechen (Wochen)			
		Wochen n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	Wochen n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
Vorhanden	35	26	7,14 (2,97)	5,50	5,1; 13,4	10	15,12 (8,75)	12,05	5,3 / 32,1
Nicht vorhanden	67	50	8,50 (7,81)	5,80	5,1; 56,0	25	14,73 (12,40)	12,00	5,1 / 56,0
Total	102	76	8,04 (6,57)	5,70	5,1; 56,0	35	14,84 (11,35)	12,00	5,1 / 56,0

SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Tabelle 4-111: Summe der Querschnittsflächen gemäß IRF nach Baseline B-Symptomatik (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

Baseline B-Symptomatik	N	Summe der Querschnittsflächen gemäß IRF bei Baseline (cm ²)				Maximale* prozentuale Reduktion der Baseline Summe der Querschnittsflächengemäß IRF				Patienten mit Reduktion der Summe der Querschnittsflächennach Baseline gemäß IRF, n (%)
		n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	
Vorhanden	35	34	28,4 (24,8)	25,8	3 / 122	34	-66,5 (26,9)	-74,5	-100 / 18	33 (94)
Nicht vorhanden	67	65	34,8 (42,1)	20,0	2 / 224	64	-70,1 (24,4)	-76,5	-100 / 19	63 (94)
Total	102	99	32,6 (37,1)	20,4	2 / 224	98	-68,9 (25,2)	-76,0	-100 / 19	96 (94)

* Maximale Reduktion oder minimalste Zunahme, wenn keine Reduktion am Ende der Behandlung bestand.

IRF: Independent Review Facility (unabhängige Auswertungsstelle); SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

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

Tabelle 4-112: Gesamtüberleben nach Baseline B-Symptomatik (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

Baseline B-Symptomatik	N	Anzahl der Todesfälle, n (%)	Geschätzte Gesamtüberlebensrate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Gesamtüberleben (Wochen)			
			3 Monaten (95% KI)	6 Monaten (95% KI)	9 Monaten (95% KI)	12 Monaten (95% KI)	15 Monaten (95% KI)	18 Monaten (95% KI)	21 Monaten (95% KI)	24 Monaten (95% KI)	Median	95% KI	25th-75th Perzentil	Min. / Max.
Vorhanden	35	4 (11)	100 (100; 100)	100 (100; 100)	97 (91; 100)	91 (81; 100)	78 (53; 100)	78 (53; 100)	78 (53; 100)	78 (53; 100)	-	62,6; -	-; -	21,1+ / 68,1+
Nicht vorhanden	67	9 (13)	99 (96; 100)	95 (91; 100)	92 (86; 99)	86 (77; 95)	82 (69; 94)	82 (69; 94)	82 (69; 94)	82 (69; 94)	-	-; -	-; -	8 / 69,1+
Total	102	13 (13)	99 (97; 100)	97 (94; 100)	94 (89; 99)	88 (81; 95)	78 (62; 93)	78 (62; 93)	78 (62; 93)	78 (62; 93)	-	-; -	-; -	8 / 69,1+

KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-113: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF nach Baseline B-Symptomatik (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

Baseline B-Symptomatik	N	Anzahl der Patienten mit PD oder Tod, n (%)	Geschätzte progressionsfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Progressionsfreies Überleben (Wochen)			
			3 Monaten (95% KI)	6 Monaten (95% KI)	9 Monaten (95% KI)	12 Monaten (95% KI)	15 Monaten (95% KI)	18 Monaten (95% KI)	21 Monaten (95% KI)	24 Monaten (95% KI)	Median	95% KI	25th-75th Perzentil	Min. / Max.
Vorhanden	35	22 (63)	83 (70; 95)	49 (32; 66)	38 (21; 56)	31 (14; 47)	31 (14; 47)	31 (14; 47)	31 (14; 47)	31 (14; 47)	23,7	20,4; 43,4	20,3; -	5,1 / 67+
Nicht vorhanden	67	42 (63)	80 (70; 90)	47 (35; 60)	42 (30; 55)	33 (21; 46)	25 (11; 39)	25 (11; 39)	25 (11; 39)	25 (11; 39)	25,1	21,1; 42,1	15,3; -	5,3 / 66,1+
Total	102	64 (63)	81 (73; 89)	48 (38; 58)	41 (31; 51)	32 (22; 43)	26 (14; 37)	26 (14; 37)	26 (14; 37)	26 (14; 37)	25,1	21,9; 39,1	20,1; -	5,1 / 67+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progrediente Erkrankung

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

Tabelle 4-114: Ereignisfreies Überleben nach Baseline B-Symptomatik (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

Baseline B-Symptomatik	N	Anzahl der Patienten mit PD oder Behandlungsabbruch, n (%)	Geschätzte ereignisfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Ereignisfreies Überleben (Wochen)				
			3 Monaten (95% KI)	6 Monaten (95% KI)	9 Monaten (95% KI)	12 Monaten (95% KI)	15 Monaten (95% KI)	18 Monaten (95% KI)	21 Monaten (95% KI)	24 Monaten (95% KI)	Medi-an	95% KI	25th-75th Perzentil	Min. / Max.	
Ja	35	28 (80)	83 (70; 95)	54 (38; 71)	31 (16; 47)	20 (7; 33)	20 (7; 33)	20 (7; 33)	20 (7; 33)	20 (7; 33)	20 (7; 33)	29,1	20,4; 34,0	20,1; 41,3	3,1 / 50,1+
Nein	67	53 (79)	90 (82; 97)	52 (40; 64)	40 (29; 52)	20 (10; 30)	17 (7; 28)	17 (7; 28)	17 (7; 28)	17 (7; 28)	17 (7; 28)	28,9	23,9; 39,4	20,0; 46,3	0,1 / 61,3+
Total	102	81 (79)	87 (81; 94)	53 (43; 63)	37 (28; 47)	20 (12; 28)	17 (8; 26)	17 (8; 26)	17 (8; 26)	17 (8; 26)	17 (8; 26)	29,0	23,9; 38,3	20,1; 45,1	0,1 / 61,3+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progrediente Erkrankung

Generell ist eine Aussage über den Einfluss der B-Symptomatik bei Baseline auf die Behandlungseffekte aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in den Subgruppen nicht möglich. Die ORR auf die Behandlung wurde bei 74% der Patienten mit einer bei Baseline vorhandenen B-Symptomatik und 75% der Patienten ohne vorhandene B-Symptomatik bei Baseline beobachtet. Wichtig hierbei ist zu bemerken, dass die objektive Ansprechrates unabhängig von dem Vorhandensein einer B-Symptomatik zu Baseline ist. Somit ist die Wirksamkeit der Behandlung mit Brentuximabvedotin unabhängig von der Prognose des Patienten.

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

4.3.2.3.2.7 Anzahl der Behandlungen vor einer Stammzelltransplantation (ASCT)

Tabelle 4-115: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF nach Anzahl der Vorbehandlungen (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

Anzahl Be- handlungen vor ASCT	N	Bestes klinisches Ansprechen					Objektive Rate des Ansprechens (CR + PR) n (%)	Kontrollrate der Erkran- kung (CR + PR + SDI) n (%)	Exaktes zweiseitiges 95% KI in %		
		CR n (%)	PR n (%)	SDI n (%)	PD n (%)	NE n (%)			Objektives Ansprechen (CR + PR)	Komplette Remission (CR)	Krankheitskontrolle (CR + PR + SDI)
≤2	57	21 (37)	24 (42)	11 (19)	0 (0)	1 (2)	45 (79)	56 (98)	66,1; 88,6	24,4; 50,7	90,6; 100
>2	45	14 (31)	17 (38)	11 (24)	3 (7)	0 (0)	31 (69)	42 (93)	53,4; 81,8	18,2; 46,6	81,7; 98,6
Total	102	35 (34)	41 (40)	22 (22)	3 (3)	1 (1)	76 (75)	98 (96)	64,9; 82,6	25,2; 44,4	90,3; 98,9

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); CR: Complete Remission (Komplette Remission); KI: Konfidenzintervall; PR: Partielle Remission; SDI: Stable Disease (Stabile Erkrankung); PD: Progrediente Erkrankung; NE: nicht evaluierbar

Tabelle 4-116: Dauer bis zum objektiven oder kompletten Ansprechen gemäß IRF nach Anzahl der Vorbehandlungen (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

Anzahl Be- handlungen vor ASCT	N	Dauer bis zum objektiven Ansprechen (Wochen)				Dauer bis zum kompletten Ansprechen (Wochen)			
		Wochen n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	Wochen n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
≤2	57	45	8,61 (8,20)	5,70	5,1 / 56,0	21	13,85 (11,34)	11,30	5,1 / 56,0
>2	45	31	7,20 (2,88)	5,70	5,1 / 13,7	14	16,33 (11,62)	12,35	5,7 / 49,0
Total	102	76	8,04 (6,57)	5,70	5,1 / 56,0	35	14,84 (11,35)	12,00	5,1 / 56,0

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

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

Tabelle 4-117: Summe der Querschnittsflächengemäß IRF nach Anzahl der Vorbehandlungen (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

Anzahl Be- handlungen vor ASCT	N	Summe der Querschnittsflächengemäß IRF bei Baseline (cm ²)				Maximale* prozentuale Reduktion der Baseline Summe der Querschnittsflächengemäß IRF				Patienten mit Reduktion der Summe der Querschnitts- flächen Re- duktion nach Baseline gemäß IRF, n (%)
		n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	
≤2	57	54	26,5 (27,6)	19,5	2 / 144	53	-72,6 (20,7)	-78,0	-100 / -3	53 (93)
>2	45	45	40,0 (45,2)	22,7	3 / 224	45	-64,5 (29,3)	-72,0	-100 / 19	43 (96)
Total	102	99	32,6 (37,1)	20,4	2 / 224	98	-68,9 (25,2)	-76,0	-100 / 19	96 (94)

* Maximale Reduktion oder minimalste Zunahme, wenn keine Reduktion am Ende der Behandlung bestand.

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); IRF: Independent Review Facility (unabhängige Auswertungsstelle); SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Tabelle 4-118: Rückgang B-Symptomatik (Baseline) nach Anzahl der Vorbehandlungen (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

Anzahl Be- handlungen vor ASCT	N	Anzahl der Patienten mit Rückgang der B-Symptomatik***		Dauer Rückgang der B-Symptomatik (Wochen)			
		n (%)	Exaktes zweiseitiges 95% KI in %	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
≤2	24	20 (83)	62,6; 95,3	20	3,04 (1,78)	3,14	0,4 / 7,0
>2	11	7 (64)	30,8; 89,1	7	4,96 (3,62)	3,29	0,7 / 11,9
Total	35	27 (77)	59,9; 89,6	27	3,53 (2,46)	3,14	0,4 / 11,9

*** Definiert als jeder Rückgang jeder B-Symptomatik zu jeder Zeit der Behandlung.

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); KI: Konfidenzintervall; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

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

Tabelle 4-119: Gesamtüberleben nach Anzahl der Vorbehandlungen (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

Anzahl Be- handlungen vor ASCT	N	Anzahl der Todes- fälle, n (%)	Geschätzte Gesamtüberlebensrate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Gesamtüberleben (Wochen)			
			3 Monaten (95% KI)	6 Monaten (95% KI)	9 Monaten (95% KI)	12 Monaten (95% KI)	15 Monaten (95% KI)	18 Monaten (95% KI)	21 Monaten (95% KI)	24 Monaten (95% KI)	Medi- an	95% KI	25th- 75th Per- zentil	Min. / Max.
≤2	57	6 (11)	98 (95; 100)	96 (92; 100)	95 (89; 100)	92 (85; 100)	76 (54; 99)	76 (54; 99)	76 (54; 99)	76 (54; 99)	-	62,6; -	-; -	8 / 68,1+
>2	45	7 (16)	100 (100; 100)	98 (93; 100)	93 (85; 100)	82 (69; 94)	82 (69; 94)	82 (69; 94)	82 (69; 94)	82 (69; 94)	-	-; -	-; -	16,3 / 69,1+
Total	102	13 (13)	99 (97; 100)	97 (94; 100)	94 (89; 99)	88 (81; 95)	78 (62; 93)	78 (62; 93)	78 (62; 93)	78 (62; 93)	-	-; -	-; -	8 / 69,1+

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); KI: Konfidenzintervall

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

Tabelle 4-120: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF nach Anzahl der Vorbehandlungen (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

Anzahl Behandlungen vor ASCT	N	Anzahl der Patienten mit PD oder Tod, n (%)	Geschätzte progressionsfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Progressionsfreies Überleben (Wochen)			
			3 Monaten (95% KI)	6 Monaten (95% KI)	9 Monaten (95% KI)	12 Monaten (95% KI)	15 Monaten (95% KI)	18 Monaten (95% KI)	21 Monaten (95% KI)	24 Monaten (95% KI)	Median	95% KI	25th-75th Perzentil	Min. / Max.
≤2	57	38 (67)	78 (68; 89)	46 (33; 60)	42 (28; 55)	27 (13; 42)	11 (0; 28)	11 (0; 28)	11 (0; 28)	11 (0; 28)	23,0	20,4; 42,1	20,0; 53,1	5,3+ / 61,4+
>2	45	26 (58)	84 (73; 95)	50 (35; 65)	40 (25; 55)	37 (22; 52)	37 (22; 52)	37 (22; 52)	37 (22; 52)	37 (22; 52)	29,3	22,0; -	20,1; -	5,1 / 67+
Total	102	64 (63)	81 (73; 89)	48 (38; 58)	41 (31; 51)	32 (22; 43)	26 (14; 37)	26 (14; 37)	26 (14; 37)	26 (14; 37)	25,1	21,9; 39,1	20,1; -	5,1 / 67+

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); KI: Konfidenzintervall; PD: Progrediente Erkrankung

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

Tabelle 4-121: Ereignisfreies Überleben nach Anzahl der Vorbehandlungen (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit PD oder Behandlungsabbruch, n (%)	Geschätzte ereignisfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Ereignisfreies Überleben (Wochen)			
Anzahl Behandlungen vor ASCT	N		3 Monaten (95% KI)	6 Monaten (95% KI)	9 Monaten (95% KI)	12 Monaten (95% KI)	15 Monaten (95% KI)	18 Monaten (95% KI)	21 Monaten (95% KI)	24 Monaten (95% KI)	Median	95% KI	25th-Perzentil	Min. / Max.
≤2	57	45 (79)	86 (77; 95)	53 (40; 66)	39 (26; 51)	21 (10; 32)	16 (3; 28)	16 (3; 28)	16 (3; 28)	16 (3; 28)	28,3	20,7; 39,1	20,1; 46,3	0,1 / 61,3+
>2	45	36 (80)	89 (80; 98)	53 (39; 68)	36 (22; 50)	18 (7; 30)	18 (7; 30)	18 (7; 30)	18 (7; 30)	18 (7; 30)	30,1	24,1; 39,0	20,1; 44,4	3,1 / 60,9+
Total	102	81 (79)	87 (81; 94)	53 (43; 63)	37 (28; 47)	20 (12; 28)	17 (8; 26)	17 (8; 26)	17 (8; 26)	17 (8; 26)	29,0	23,9; 38,3	20,1; 45,1	0,1 / 61,3+

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); KI: Konfidenzintervall; PD: Progrediente Erkrankung

Generell ist eine Aussage über den Einfluss der Anzahl der Behandlungen vor ASCT auf die Behandlungseffekte aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in den Subgruppen nicht möglich. Die ORR auf die Behandlung wurde bei 79% der Patienten mit ≤ 2 Behandlungen vor ASCT und bei 69% der Patienten mit mehr als 2 Behandlungen vor ASCT beobachtet.

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

4.3.2.3.3.2.8 Subgruppenanalyse: Anzahl der Behandlungen nach einer Stammzelltransplantation (ASCT)

Tabelle 4-122: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF nach Anzahl der Behandlungen nach ASCT (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

		Bestes klinisches Ansprechen					Objektive Rate des Ansprechens (CR + PR) n (%)	Kontrollrate der Erkrankung (CR + PR + SDI) n (%)	Exaktes zweiseitiges 95% KI in %		
Anzahl Behandlungen nach ASCT	N	CR n (%)	PR n (%)	SDI n (%)	PD n (%)	NE n (%)			Objektives Ansprechen (CR + PR)	Komplette Remission (CR)	Krankheitskontrolle (CR + PR + SDI)
0	45	17 (38)	19 (42)	6 (13)	3 (7)	0 (0)	36 (80)	42 (93)	65,4; 90,4	23,8; 53,5	81,7; 98,6
≥1	57	18 (32)	22 (39)	16 (28)	0 (0)	1 (2)	40 (70)	56 (98)	56,6; 81,6	19,9; 45,2	90,6; 100
Total	102	35 (34)	41 (40)	22 (22)	3 (3)	1 (1)	76 (75)	98 (96)	64,9; 82,6	25,2; 44,4	90,3; 98,9

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); CR: Complete Remission (Komplette Remission); KI: Konfidenzintervall; PR: Partielle Remission; SDI: Stable Disease (Stabile Erkrankung); PD: Progrediente Erkrankung; NE: nicht evaluierbar

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

Tabelle 4-123: Dauer bis zum objektiven oder kompletten Ansprechen gemäß IRF nach Anzahl der Behandlungen nach ASCT (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

		Dauer bis zum objektiven Ansprechen (Wochen)				Dauer bis zum kompletten Ansprechen (Wochen)			
Anzahl Be- handlungen vor ASCT	N	Wochen n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	Wochen n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
0	45	36	8,53 (8,65)	5,7	5,1 / 56,0	17	14,54 (12,74)	11,30	5,1 / 56,0
≥1	57	40	7,59 (3,94)	5,7	5,1 / 24,3	18	15,13 (10,24)	12,10	5,1 / 49,0
Total	102	76	8,04 (6,57)	5,7	5,1 / 56,0	35	14,84 (11,35)	12,00	5,1 / 56,0

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Tabelle 4-124: Summe der Querschnittsflächengemäß IRF nach Anzahl der Behandlungen nach ASCT (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

		Summe der Querschnittsflächen gemäß IRF bei Baseline (cm ²)				Maximale* prozentuale Reduktion der Baseline Summe der Querschnittsflächengemäß IRF				Patienten mit Reduktion der Summe der Quer- schnittsflächen- Reduktion nach Baseline gemäß IRF, n (%)
Anzahl Be- handlungen vor ASCT	N	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	
0	45	43	30,1 (33,7)	18,6	2 / 172	43	-72,6 (24,3)	-81,0	-100 / 18	42 (93)
≥1	57	56	34,6 (39,6)	23,1	3 / 224	55	-66,3 (25,9)	-70,0	-100 / 19	54 (95)
Total	102	99	32,6 (37,1)	20,4	3 / 224	98	-68,9 (25,2)	-76,0	-100 / 19	96 (94)

* Maximale Reduktion oder minimalste Zunahme, wenn keine Reduktion am Ende der Behandlung bestand.

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); IRF: Independent Review Facility (unabhängige Auswertungsstelle); SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

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

Tabelle 4-125: Rückgang B-Symptomatik nach Anzahl der Behandlungen nach ASCT (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit Rückgang der B-Symptomatik***		Dauer Rückgang der B-Symptomatik (Wochen)			
Anzahl Be-handlungen nach ASCT	N	n (%)	Exaktes zweiseitiges 95% KI in %	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
0	18	13 (72)	46,5; 90,3	13	3,65 (3,15)	3,14	0,4 / 11,9
≥1	17	14 (82)	56,6; 96,2	14	3,43 (1,72)	3,14	0,7 / 6,4
Total	35	27 (77)	59,9; 89,6	27	3,53 (2,46)	3,14	0,4 / 11,9

*** Definiert als jeder Rückgang jeder B-Symptomatik zu jeder Zeit der Behandlung.

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); KI: Konfidenzintervall; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Tabelle 4-126: Gesamtüberleben nach Anzahl der Behandlungen nach ASCT (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Todesfälle, n (%)	Geschätzte Gesamtüberlebensrate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Gesamtüberleben (Wochen)			
Anzahl Be-handlungen nach ASCT	N		3 Monaten (95% KI)	6 Monaten (95% KI)	9 Monaten (95% KI)	12 Monaten (95% KI)	15 Monaten (95% KI)	18 Monaten (95% KI)	21 Monaten (95% KI)	24 Monaten (95% KI)	Median	95% KI	25th-75th Perzentil	Min. / Max.
0	45	6 (13)	100 (100; 100)	100 (100; 100)	95 (89; 100)	90 (82; 99)	62 (25; 99)	62 (25; 99)	62 (25; 99)	62 (25; 99)	-	62,6; -	62,6; -	21,1+ / 68,1+
≥1	57	7 (12)	98 (95; 100)	95 (89; 100)	93 (86; 100)	86 (76; 96)	86 (76; 96)	86 (76; 96)	86 (76; 96)	86 (76; 96)	-	-; -	-; -	8 / 69,1+
Total	102	13 (13)	99 (97; 100)	97 (94; 100)	94 (89; 99)	88 (81; 95)	78 (62; 93)	78 (62; 93)	78 (62; 93)	78 (62; 93)	-	-; -	-; -	8 / 69,1+

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); KI: Konfidenzintervall

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

Tabelle 4-127: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF nach Anzahl der Behandlungen nach ASCT (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

Anzahl Behandlungen nach ASCT	N	Anzahl der Patienten mit PD oder Tod, n (%)	Geschätzte progressionsfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Progressionsfreies Überleben (Wochen)			
			3 Monaten (95% KI)	6 Monaten (95% KI)	9 Monaten (95% KI)	12 Monaten (95% KI)	15 Monaten (95% KI)	18 Monaten (95% KI)	21 Monaten (95% KI)	24 Monaten (95% KI)	Median	95% KI	25th-75th Perzentil	Min. / Max.
0	45	22 (49)	89 (80; 98)	55 (40; 71)	53 (38; 68)	44 (26; 61)	44 (35; 61)	44 (26; 61)	44 (26; 61)	44 (26; 61)	39,3	22,3 -	20,7; -	5,1 / 67+
≥1	57	42 (74)	74 (63; 86)	41 (28; 55)	32 (19; 44)	23 (11; 35)	15 (3; 27)	15 (3; 27)	15 (3; 27)	15 (3; 27)	22,4	20,1; 30,7	13,0; 43,4	5,3+ / 66,1+
Total	102	64 (63)	81 (73; 89)	48 (38; 58)	41 (31; 51)	32 (22; 43)	26 (14; 37)	26 (14; 37)	26 (14; 37)	26 (14; 37)	25,1	21,9; 39,1	20,1; -	5,1 / 67+

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); KI: Konfidenzintervall; PD: Progrediente Erkrankung

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

Tabelle 4-128: Ereignisfreies Überleben nach Anzahl der Behandlungen nach ASCT (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

Anzahl Behandlungen nach ASCT	N	Anzahl der Patienten mit PD oder Behandlungsabbruch, n (%)	Geschätzte ereignisfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Ereignisfreies Überleben (Wochen)			
			3 Monaten (95% KI)	6 Monaten (95% KI)	9 Monaten (95% KI)	12 Monaten (95% KI)	15 Monaten (95% KI)	18 Monaten (95% KI)	21 Monaten (95% KI)	24 Monaten (95% KI)	Median	95% KI	25th-75th Perzentil	Min. / Max.
0	45	32 (71)	89 (80, 98)	60 (46; 74)	47 (32; 61)	26 (12; 40)	26 (12; 40)	26 (12; 40)	26 (12; 40)	26 (12; 40)	38,7	25,0 ; 43,7	20,7; -	3,1 / 61,3+
≥1	57	49 (86)	86 (77; 95)	47 (34; 60)	30 (18; 42)	15 (5; 24)	10 (0; 20)	10 (0; 20)	10 (0; 20)	10 (0; 20)	25,1	20,7 ; 33,3	18,1; 40,4	0,1 / 60,9+
Total	102	81 (79)	87 (81; 94)	53 (43; 63)	37 (28; 47)	20 (12; 28)	17 (8; 26)	17 (8; 26)	17 (8; 26)	17 (8; 26)	29,0	23,9 ; 38;3	20,1; 45,1	0,1 / 61,3+

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); KI: Konfidenzintervall; PD: Progrediente Erkrankung

Die ORR auf die Behandlung wurde bei 80% der Patienten mit keiner Behandlung nach ASCT und bei 70% der Patienten ≥ 1 Behandlungen nach ASCT beobachtet. Das mediane PFS ist länger bei Patienten, die keine weitere Behandlung nach ASCT erhielten, als bei Patienten, die mindestens eine post-ASCT Therapie erhielten. Das gleiche gilt für das EFS (38,7 Wochen versus 25,1 Wochen). Generell ist eine Aussage über den Einfluss der Anzahl der Behandlungen nach ASCT auf die Behandlungseffekte aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in den Subgruppen nicht möglich.

4.3.2.3.3.2.9 Subgruppenanalyse: Kategorisierte Zeit zwischen einer Stammzelltransplantation (ASCT) und Rezidiv nach einer Stammzelltransplantation (ASCT)

Tabelle 4-129: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF nach Zeit zwischen ASCT und Rezidiv (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

		Bestes klinisches Ansprechen					Objektive Rate des Ansprechens (CR + PR) n (%)	Kontrollrate der Erkrankung (CR + PR + SDI) n (%)	Exaktes zweiseitiges 95% KI in %		
Zeit seit ASCT bis Rezidiv nach ASCT (Jahre)	N	CR n (%)	PR n (%)	SDI n (%)	PD n (%)	NE n (%)			Objektives Ansprechen (CR + PR)	Komplette Remission (CR)	Krankheitskontrolle (CR + PR + SDI)
≤1	72	19 (26)	33 (46)	17 (24)	2 (3)	1 (1)	52 (72)	69 (96)	60,4; 82,1	16,7; 38,1	88,3; 99,1
>1	30	16 (53)	8 (27)	5 (17)	1 (3)	0 (0)	24 (80)	29 (97)	61,4; 92,3	34,3; 71,7	82,8; 99,9
Total	102	35 (34)	41 (40)	22 (22)	3 (3)	1 (1)	76 (75)	98 (96)	64,9; 82,6	25,2; 44,4	90,3; 98,9

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); CR: Complete Remission (Komplette Remission); KI: Konfidenzintervall; PR: Partielle Remission; SDI: Stable Disease (Stabile Erkrankung); PD: Progrediente Erkrankung; NE: nicht evaluierbar

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

Tabelle 4-130: Dauer bis zum objektiven oder kompletten Ansprechen gemäß IRF nach Zeit zwischen ASCT und Rezidiv (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

		Dauer bis zum objektiven Ansprechen (Wochen)				Dauer bis zum kompletten Ansprechen (Wochen)			
Zeit seit ASCT bis Rezidiv nach ASCT (Jahre)	N	Wochen n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	Wochen n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
≤1	72	52	8,17 (7,38)	5,65	5,1; 56,0	19	16,07 (13,88)	12,00	5,1 / 56,0
>1	30	24	7,75 (4,48)	5,80	5,51; 24,3	16	13,38 (7,54)	12,15	5,1 / 32,1
Total	102	76	8,04 (6,57)	5,70	5,1; 56,0	35	14,84 (11,35)	12,00	5,1 / 56,0

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Tabelle 4-131: Summe der Querschnittsflächengemäß IRF nach Zeit zwischen ASCT und Rezidiv (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

		Summe der Querschnittsflächengemäß IRF bei Baseline (cm ²)				Maximale* prozentuale Reduktion der Baseline Summe der Querschnittsflächengemäß IRF				Patienten mit Reduktion der Summe der Querschnittsflächen-Reduktion nach Baseline gemäß IRF, n (%)
Zeit seit ASCT bis Rezidiv nach ASCT (Jahre)	N	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	
≤1	72	70	33,0 (39,5)	19,9	2 / 224	69	-69,7 (22,1)	-73,0	-100 / -3	69 (96)
>1	30	29	31,8 (31,1)	22,7	3 / 127	29	-67,1 (31,7)	-80,0	-100 / 19	27 (90)
Total	102	99	32,6 (37,1)	20,4	2 / 224	98	-68,9 (25,2)	-76,0	-100 / 19	96 (94)

* Maximale Reduktion oder minimalste Zunahme, wenn keine Reduktion am Ende der Behandlung bestand.

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); IRF: Independent Review Facility (unabhängige Auswertungsstelle); SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

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

Tabelle 4-132: Rückgang B-Symptomatik nach Zeit zwischen ASCT und Rezidiv (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit Rückgang der B-Symptomatik***		Dauer Rückgang der B-Symptomatik (Wochen)			
Zeit seit ASCT bis Rezidiv nach ASCT (Jahre)	N	n (%)	Exaktes zweiseitiges 95% KI in %	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
≤1	25	19 (76)	54,9; 90,6	19	3,38 (2,82)	3,14	0,4 / 11,9
>1	10	8 (80)	44,4; 97,5	8	3,89 (1,39)	3,14	3,0 / 6,1
Total	35	27 (77)	59,9; 89,6	27	3,53 (2,46)	3,14	0,4 / 11,9

*** Definiert als jeder Rückgang jeder B-Symptomatik zu jeder Zeit der Behandlung.

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); KI: Konfidenzintervall; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Tabelle 4-133: Gesamtüberleben nach Zeit zwischen ASCT und Rezidiv (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Todesfälle, n (%)	Geschätzte Gesamtüberlebensrate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Gesamtüberleben (Wochen)			
Zeit seit ASCT bis Rezidiv nach ASCT (Jahre)	N		3 Monaten (95% KI)	6 Monaten (95% KI)	9 Monaten (95% KI)	12 Monaten (95% KI)	15 Monaten (95% KI)	18 Monaten (95% KI)	21 Monaten (95% KI)	24 Monaten (95% KI)	Median	95% KI	25th-75th Perzentil	Min. / Max.
≤1	72	8 (11)	99 (96; 100)	96 (91; 100)	93 (87; 99)	91 (84; 98)	75 (53; 97)	75 (53; 97)	75 (53; 97)	75 (53; 97)	-	62,6 ; -	62,6; -	8 / 67,4+
>1	30	5 (17)	100 (100; 100)	100 (100; 100)	97 (90; 100)	81 (66; 96)	81 (66; 96)	81 (66; 96)	81 (66; 96)	81 (66; 96)	-	-; -	-; -	25,3+ / 69,1+
Total	102	13 (13)	99 (97; 100)	97 (94; 100)	94 (89; 99)	88 (81; 95)	78 (62; 93)	78 (62; 93)	78 (62; 93)	78 (62; 93)	-	-; -	-; -	8 / 69,1+

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); KI: Konfidenzintervall

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

Tabelle 4-134: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF nach Zeit zwischen ASCT und Rezidiv (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit PD oder Tod, n (%)	Geschätzte progressionsfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Progressionsfreies Überleben (Wochen)			
Zeit seit ASCT bis Rezidiv nach ASCT (Jahre)	N		3 Monaten (95% KI)	6 Monaten (95% KI)	9 Monaten (95% KI)	12 Monaten (95% KI)	15 Monaten (95% KI)	18 Monaten (95% KI)	21 Monaten (95% KI)	24 Monaten (95% KI)	Median	95% KI	25th-75th Perzentil	Min. / Max.
≤1	72	48 (67)	80 (71; 89)	47 (35; 59)	41 (29; 53)	29 (17; 41)	19 (5; 34)	19 (5; 34)	19 (5; 34)	19 (5; 34)	25,1	20,7; 39,3	15,3; 47,1	5,1 / 66,1+
>1	30	16 (53)	83 (70; 97)	48 (29; 67)	40 (21; 59)	40 (21; 59)	40 (21; 59)	40 (21; 59)	40 (21; 59)	40 (21; 59)	24,4	21,1; -	21,0; -	5,1 / 67+
Total	102	64 (63)	81 (73; 89)	48 (38; 58)	41 (31; 51)	32 (22; 43)	26 (14; 37)	26 (14; 37)	26 (14; 37)	26 (14; 37)	25,1	21,9; 39,1	20,1; -	5,1 / 67+

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); KI: Konfidenzintervall; PD: Progrediente Erkrankung

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

Tabelle 4-135: Ereignisfreies Überleben nach Zeit zwischen ASCT und Rezidiv (Studie SG035-0003) – weitere Untersuchungen

		Anzahl Patienten mit PD oder Behandlungsabbruch, n (%)	Geschätzte ereignisfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Ereignisfreies Überleben (Wochen)			
Zeit seit ASCT bis Rezidiv nach ASCT (Jahre)	N		3 Monate n (95% KI)	6 Monaten (95% KI)	9 Monaten (95% KI)	12 Monaten (95% KI)	15 Monaten (95% KI)	18 Monaten (95% KI)	21 Monaten (95% KI)	24 Monaten (95% KI)	Median	95% KI	25th-75th Perzentil	Min. / Max.
≤1	72	59 (82)	90 (83; 97)	50 (38; 62)	35 (24; 46)	18 (9; 27)	15 (6; 24)	15 (6; 24)	15 (6; 24)	15 (6; 24)	26,5	22,0; 34,0	20,1; 43,7	0,1 / 61,1+
>1	30	22 (73)	80 (66; 94)	60 (42; 78)	43 (26; 61)	25 (10; 41)	25 (10; 41)	25 (10; 41)	25 (10; 41)	25 (10; 41)	37,0	20,4; 43,0	20,0; -	3,1 / 61,3+
Total	102	81 (79)	87 (81; 94)	53 (43; 63)	37 (28; 47)	20 (12; 28)	17 (8; 26)	17 (8; 26)	17 (8; 26)	17 (8; 26)	29,0	23,9; 38,3	20,1; 45,1	0,1; 61,3+

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); KI: Konfidenzintervall; PD: Progrediente Erkrankung

Generell ist eine Aussage über den Einfluss der Zeit seit einer ASCT bis zum Rezidiv nach einer ASCT auf die Behandlungseffekte aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in den Subgruppen nicht möglich. Die ORR auf die Behandlung wurde bei 72% der Patienten mit ≤ 1 Jahr Zeitabstand seit einer ASCT bis zum Rezidiv nach einer ASCT beobachtet. Die ORR auf die Behandlung wurde bei 80% der Patienten mit mehr als einem Jahr Zeitabstand seit einer ASCT bis zum Rezidiv nach einer ASCT beobachtet.

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.

Die unter weiteren Unterlagen aufgeführten Ergebnisse zeigen die bedeutenden Effekte und den Nutzen von Brentuximabvedotin anhand der für die Zulassung eingereichten Daten. Da für die Behandlung der r/r CD30+ HL bis heute keine etablierte und anerkannte Behandlungsmöglichkeit vorhanden ist, wurden die Zulassungsstudien für Brentuximabvedotin in Absprache mit den Zulassungsbehörden im einarmigen Studiendesign durchgeführt. Brentuximab ist sowohl für Patienten nach ASCT zugelassen als auch für Patienten, die nicht für eine ASCT in Frage kommen. Für Patienten nach ASCT lag eine nicht-kontrollierte Studie vor. Die Evidenz für ASCT naive wurde anhand gepoolter Daten einzelner Patienten aus nicht-kontrollierten Phase I Studien sowie Fallserien aus NPP bereitgestellt.

Die Ergebnisse für die beiden Therapiersituationen werden im Folgenden zusammengefasst:

Therapiesituation A1:

Das mediane Alter der Patienten beträgt 31 Jahre (Spannweite von 15 bis 77 Jahre). Die Hälfte aller Patienten ist weiblich (53%) und die Mehrheit weiß (87%). Die meisten Patienten hatten eine Erkrankung im Stadium II (46%) oder Stadium III (26%) bei Erstdiagnose. Mit einem Median von 3,5 (Spannweite von 1 bis 13) vorangegangenen tumorbedingten systemischen Therapien (ausgenommen ASCT) waren die meisten Patienten bereits massiv vorbehandelt. Bei allen Patienten war bereits eine ASCT durchgeführt worden. Eine primär refraktäre Erkrankung lag bei 72% der Patienten vor. Diese sind definiert als Patienten, die keine komplette Remission erreichen konnten oder innerhalb von 3 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidiert waren. In Bezug auf die zuletzt durchgeführte Therapie war bei 58% der Patienten eine rezidierte und bei 42% eine refraktäre Erkrankung vorhanden.

Es wurden keine relevanten klinischen Veränderungen bezüglich Vitalzeichen, körperlicher Untersuchung, Elektrokardiogrammen und ECOG Performance Status im Vergleich zur Baseline beobachtet.

Gesamtüberleben (OS)

Zum Zeitpunkt des Daten cut-offs (Jahr 2011) waren 38 der 102 Studienteilnehmer progressionsfrei bzw. am Leben; 36 Sterbefälle waren bekannt. Das mediane Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier-Analyse beträgt 27,0 Monaten. Die derzeitige

Spannweite liegt zwischen 1,8 bis 27,3+ Monaten. Das 12-Monats-Überleben liegt nach Kaplan-Meier-Schätzung bei 89%.

Zum Zeitpunkt des letzten Daten cut-off (2. April 2012) waren 40 Todesfälle bekannt. Die mediane Überlebenszeit anhand der Kaplan Meier-Analyse war noch nicht erreicht (95% KI: [27 Monate, -]).

Objektive Ansprechrate (ORR) gemäß IRF

Im ITT-Set (102 Patienten) lag die Objektive Ansprechrate bei 75% der Patienten (95% KI (64,9; 82,6)). Die mediane DOR berechnet nach Kaplan-Meier-Analyse betrug 29,0 Wochen (95% KI (15,9; 52,1)) bei einer Spannweite von 0,3+ bis 61,4+. Ein klinisches Ansprechen im Sinne einer CR wurde bei 34 Patienten (33%) und im Sinne einer PR bei 42 Patienten (41%) erreicht. Eine Kontrolle der Erkrankung (definiert als erreichte SDI, PR oder CR) konnte bei 96% der Patienten beobachtet werden. Gemäß IRF Beurteilung hatte sich bei 94% der Patienten die Tumorgröße reduziert.

Rate der kompletten Remission (CR) gemäß IRF

Eine CR gemäß IRF konnte von 34 der 102 Patienten (33%) erreicht werden. Die mediane Zeit bis zum Erreichen der CR betrug 12,0 Wochen (95% KI (3,8; -)). Ein Vergleich zu historischen Kontrollen (Meta-Analyse zu Gemcitabin; zur Methodik siehe (Liu, 2011)) zeigte eine Überlegenheit von Brentuximabvedotin gegenüber Gemcitabin. Der meta-analytische Gesamtschätzer für die CR-Rate unter Gemcitabin lag bei 15% (95% KI: (6,5%; 23,5%)) im Vergleich zu 33% unter Brentuximabvedotin (p=0,005).

Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß IRF

Das mediane PFS gemäß IRF betrug 25,1 Wochen (95% KI (21,9; 39,1)) bei einer Spannweite von 5,1 bis 67+ Wochen nach Kaplan-Meier-Analyse. Im Intraindividuellen Vergleich zeigte sich bei der Mehrheit der Patienten ein höheres PFS unter Brentuximab vergleichen mit dem unter der vorangegangenen Therapie. Weiterhin war das PFS unabhängig vom der Dauer des Ansprechend unter der vorangegangenen Therapie.

Ereignisfreies Überleben (EFS) gemäß IRF

Das mediane EFS gemäß IRF lag bei 29,0 Wochen (95% KI (23,9; 38,3)), mit einer Spannweite von 0,1 bis 61,3+ Wochen nach Kaplan-Meier-Analyse für Patienten der ITT-Population.

Rückgangsrate B-Symptomatik

Eine bei Baseline vorhandene B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust >10%) ging bei 27 der 35 Patienten (77%) zurück. Die mediane Zeit bis zum Rückgang nach Kaplan-Meier-Analyse betrug 3,1 Wochen (Spannweite von 0,4 bis 11,9 Wochen). 33 der Patienten (94%) mit einem Rückgang der B-Symptomatik hatten gemäß IRF eine SDI oder besser und zwei Patienten hatten eine fortschreitende Erkrankung (Progressive Disease, PD).

Unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Tod

Die am häufigsten unter Brentuximabvedotin berichteten UEs, welche bei mehr als 20% der Patienten auftraten, waren: Periphere sensorische Neuropathie (47%), Müdigkeit (46%), Übelkeit (42%), Infektion der oberen Atemwege (37%), Diarrhoe (36%), Pyrexie (29%), Neutropenie (22%), Erbrechen (22%) und Husten (21%). Die häufigsten behandlungsbedingten UE (related UE) ($\geq 10\%$), bei den der Prüfarz einen kausalen Zusammenhang nicht ausschließen konnte (engl. treatment related), waren: periphere sensorische Neuropathie (42%), Übelkeit (35%), Müdigkeit (34%), Neutropenie (19%), Diarrhoe (18%), Pyrexie (14%), Erbrechen (13%), Arthralgien (12%), Pruritus (12%), Myalgien (11%), periphere motorische Neuropathien (11%) und Alopezie (10%).

SUE traten bei 25% der Patienten auf. Es traten keine Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis von Brentuximabvedotin auf. Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten, traten bei 20% der Patienten auf. Hierbei war das häufigste Ereignis eine periphere sensorische Neuropathie (6 Patienten) sowie eine periphere motorische Neuropathie (3 Patienten). UE waren bei Patienten mit r/r HL zudem in der Mehrzahl der Patienten kontrollierbar. So war die periphere Neuropathie bei der Mehrzahl der Patienten (62%) reversibel oder konnte, z.B. durch eine Dosisreduktion, beseitigt werden.

Subgruppen

Aufgrund der geringen Fallzahlen sind Subgruppenanalysen von Einzelstudien vorsichtig zu interpretieren. Darüberhinaus macht das Fehlen einer Kontrollgruppe in der Zulassungsstudie eine Identifikation von Effektmodifikatoren unmöglich. Die präsentierten Subgruppenanalysen demonstrieren aber mehrheitlich die Konsistenz des Effektes von Brentuximab hinsichtlich des objektiven Ansprechens. Insbesondere hinsichtlich prognostischer Faktoren wie das Vorhandensein einer B-Symptomatik zeigte sich ein konstanter Effekt von Brentuximabvedotin. Die ORR lag bei Patienten mit B-Symptomatik bei 74%, bei Patienten ohne B-Symptomatik bei 75%. Auch eine rasche Progression nach der vorangegangenen ASCT (≤ 1 Jahr) minderte den Effekt von Brentuximabvedotin auf die ORR nicht wesentlich. Bei Patienten mit Progression innerhalb eines Jahres nach ASCT lag die ORR bei 72% gegenüber einer ORR von 80% bei Patienten mit einer längeren progressionsfreien Zeit nach ASCT.

Es waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ergebnissen der ITT-Population und der Per-protocol-Population erkennbar.

Therapiesituation A2 (r/r HL nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt):

Insgesamt wurden 59 ASCT naive Patienten im Rahmen dieser Studien und NPP mit Brentuximabvedotin behandelt. Diese Patienten erhielten Brentuximabvedotin in unterschiedlichen Dosierungen. Die zulassungskonforme Dosierung von 1,8 mg/kg erhielten

41 von diesen 59 Patienten. Tabelle 4-29 bis einschließlich Tabelle 4-32 fassen die Charakteristika der beider Patientengruppen zusammen. Von allen 59 Patienten liegen Fallberichte vor (Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd., 2012).

Die Patienten mit r/r HL ohne ASCT waren typischerweise solche mit fortgeschrittenerer Krankheit. 59% der 59 Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnose bereits im Stadium III (23,7%) oder IV (35,6%). Eine B-Symptomatik, die als ungünstiger prognostischer Faktor gilt, war vor Therapiebeginn bei 39% der Patienten (n=59) vorhanden. Die 41 Patienten die Brentuximabvedotin in der empfohlenen Dosierung erhielten waren durchschnittlich 45 Jahre alt (Median: 38; Range 21-88). Der Großteil der in Therapiesituation A2 betrachteten Patienten 25/41 waren Männer (61%). Die Patienten waren massiv vorbehandelt.

Objektives Ansprechen

54% der ASCT naiven Patienten zeigten ein objektives Ansprechen 22% eine komplette Remission. 19% der Patienten erhielten nach Behandlung mit Brentuximabvedotin eine Stammzelltransplantation (Stem Cell Transplantation, SCT), für die sie vor der Behandlung mit Brentuximabvedotin nicht geeignet waren.

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.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ist nach Kapitel 5 § 12 Nr. 1 VerfO in Verbindung mit § 5 Abs. 4 VerfO und § 5 Abs. 6 nicht notwendig.

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. 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.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ist nach Kapitel 5 § 12 Nr. 1 VerfO in Verbindung mit § 5 Abs. 4 VerfO und § 5 Abs. 6 nicht notwendig.

Da es sich bei dem vorgelegten zu bewertenden Arzneimittel um ein Orphan Drug gemäß Verordnung (Europäische Gemeinschaft, EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 handelt, wird der Zusatznutzen einschließlich dessen Ausmaß in dem separat dafür vorgesehenen Abschnitt 4.4.4 dargestellt.

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 4-136: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Nicht zutreffend	

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Für Brentuximabvedotin wurde eine Zulassung nach Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) bei der European Medicines Agency (EMA) beantragt. Die Anerkennung als Arzneimittel für seltene Leiden in Anwendungsgebiet A erfolgte am 15.01.2009 und wurde am 13.09.2012 bestätigt „for the treatment of Hodgkin lymphoma“ (EU/3/08/596) (Committee for Orphan Medicinal Products, 2012).

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist nach § 5 Abs. 7 Verfo anhand der Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne von § 3 Abs. 1 Verfo zu bestimmen. Bei Orphan Drugs ist das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studie zu bestimmen. Im Rahmen der Zulassungsstudien für Brentuximabvedotin als Orphan Drug zur Therapie von erwachsenen Patienten mit r/r CD30+ HL nach einer autologen Stammzelltransplantation oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine ASCT oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt, wurden keine randomisierten Vergleichsstudien durchgeführt. Die Zulassungsstudie ist eine einarmige Phase II Studie. Daher kann auf Grundlage der Zulassungsstudien keine direkte Vergleichstherapie benannt werden. **Der Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin ist gemessen an einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer als erheblich einzustufen.** Eine Übersicht über die möglichen Therapieoptionen sowie ein historischer Vergleich zu Gemcitabin und Kombinationstherapien mit Gemcitabin wurden verwendet, um die überzeugenden Ergebnisse von Brentuximabvedotin in Kontext zu stellen und Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens zu ermöglichen.

Derzeit gibt es keine einheitlichen Therapiestandards für die Behandlung von Patienten in der Drittlinientherapie (siehe Modul 3A). Die in den Leitlinien derzeit genannten therapeutischen Optionen umfassen die allogene Stammzelltransplantation mit RIC bzw. eine weitere autologe Stammzelltransplantation. Für Patienten, die für eine weitere Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, bestehen therapeutische Alternativen in einer palliativen Mono- oder Polychemotherapie, Radiotherapie bei lokalisiertem Residualtumor oder Best Supportive Care (z.B. adäquate Schmerztherapie) (siehe auch Modul 3A, Abschnitt 3.2.1) (Eichenauer et al., 2011; Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 2012;

Herold, 2012; National Comprehensive Cancer Network, 2012). Die Prognose für diese Patienten ist schlecht. Derzeit gibt es nur wenige alternative therapeutische Ansätze. Diese weisen hohe Toxizitäts- und Mortalitätsraten auf. Die klinischen Ergebnisse dieser Alternativen sind daher nicht zufriedenstellend (Crump, 2008; Kuruvilla et al., 2011).

Brentuximabvedotin ist ein neuer, innovativer Wirkstoffkomplex mit einem großen Potential auf Grund seiner zielgerichteten zytotoxischen Wirkungsweise. Zusammengefasst steht den Patienten mit r/r CD30+ HL mit Brentuximabvedotin eine neue medikamentöse Behandlungsoption mit in diesem Stadium der Erkrankung bisher nicht erreichter Effektivität (12-Monats-Gesamtüberleben der Patienten von 89%) sowie einer geringen Toxizität zur Verfügung. Das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis bei einer malignen Erkrankung in einem fortgeschrittenen Stadium, in dem die betroffenen Patienten bereits extrem stark vorbehandelt und zum großen Teil Therapie-refraktär sind, drückt den hohen Innovationsgrad von Brentuximabvedotin als erste zugelassene zielgerichtete ADC-Therapie mit dem Target CD30 aus. Mit Brentuximabvedotin steht sowohl für Patienten mit r/r HL nach ASCT als auch für Patienten, die keine Kandidaten für eine ASCT sind - eine Therapiesituation mit einem hohen medizinischen Bedarf - ein neuer innovativer Wirkstoff, mit dem eine zielgerichtete Therapie möglich ist, zur Verfügung. Deshalb stellt Takeda Pharma für das Orphan Drug Brentuximabvedotin einen erheblichen Zusatznutzen fest.

Diese Einschätzung gründet auf

- dem bislang ungedeckten medizinischen Bedarf bei der Behandlung von Patienten mit r/r HL (siehe Modul 3)
- der innovativen, zielgerichteten zytotoxischen Wirkungsweise von Brentuximabvedotin. Brentuximabvedotin tötet hocheffektiv und spezifisch HL-Zellen, da diese CD30 unabhängig vom Therapiestadium, von der Vorbehandlung und vom Transplantationsstatus exprimieren. Dieser Wirkmechanismus ist geeignet, sowohl die hohe Effektivität als auch die vergleichsweise vergleichsweise gute Verträglichkeit des Arzneimittels zu erklären (siehe Modul 2)
- den eindeutigen Resultaten der zur Zulassung vorgelegten Daten zu Brentuximabvedotin auch im Kontext historischer Vergleiche (siehe unten)
- der Konstanz der Effekte von Brentuximabvedotin auch für Subgruppen mit ungünstiger Prognose, mit hoher klinischer Relevanz (Subgruppenanalysen bezüglich prognostischer Faktoren)
- der Unabhängigkeit vom Therapieerfolg (gemessen am PFS) der Vorbehandlung (Intraindividuellem Vergleich)
- der guten Verträglichkeit, insbesondere in dieser massiv vorbehandelten Patientenpopulation

Das Ausmaß des Zusatznutzens für Patienten in Therapiesituation A1 wurde anhand der Zulassungsstudien 0003 bewertet. Für Therapiesituation A2 erteilte die Behörde die Zulassung auf Grund der Vorlage von Daten einzelner Patienten aus Phase I Studien und NPP:

Mortalität

Zum Zeitpunkt der letzten Analyse (2. April 2012), waren 58 der 102 r/r HL Patienten mit vorangegangener ASCT am Leben, 2 lost to follow up und 40 verstorben. Der Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane Überlebenszeit wurde noch nicht erreicht (95% KI: [27; -]). Ein Review der aktuellen Literatur zu Therapieoptionen im Anwendungsgebiet ergab für keine der Behandlungsalternativen eine mediane Überlebenszeit vergleichbarer Länge. Takeda Pharma sieht somit mit Brentuximabvedotin ein Medikament mit einem erheblichen therapeutischen Zusatznutzen für Patienten mit r/r HL nach ASCT im Sinne einer erheblichen Verlängerung des Überlebens. Auch die Zulassungsbehörde sah hinsichtlich des Gesamtüberlebens einen Nutzen, der „zumindest vergleichbar mit historischen Kontrollen, vermutlich sogar überlegen sei“. Zur Aussagesicherheit dieser historischen Vergleiche sei angemerkt, dass die Evidenz zu Gemcitabin heterogen ist. Die Studien untersuchen nicht differenziert die r/r post ASCT Population. Keine andere Studie verwendete wie in den Studien zu Brentuximabvedotin einen unabhängigen read für die Beurteilung von Ergebnissen bildgebender Verfahren. Der Vergleich zu den praxisrelevanten Registerdaten zeigt einen deutlichen Überlebensvorteil der Studienpopulation der SG035-0003 Studie für Brentuximab (medianes OS von 27 Monaten gegenüber 1,3 Jahren).

Remission

Neben der verbesserten Überlebenswahrscheinlichkeit ist die Chance eine CR zu erreichen und damit eine Option für eine möglicherweise kurative SCT bei den r/r HL Patienten nach ASCT bei 33% (95% CI: [24.3, 43.4]); und ist somit höher als die entsprechende Rate im historischen Vergleich (15%; 95% KI: [6.5, 23.5]) (Huebner et al.). Auch die EMA sah darin einen bedeutenden Nutzen. 75% der r/r HL post ASCT Patienten erreichten mit Brentuximabvedotin zumindest eine partielle Remission.

Bei ASCT naiven Patienten lag die Rate der kompletten Remission mit 23 % unter der der Patienten mit vorangegangenen ASCT, Takeda sieht aber ebenso wie das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (European Medicines Agency und Committee for Medicinal Products for Human Use, 2012) einen erheblichen klinisch relevanten Nutzen. Insbesondere die Zahl der Patienten, die nach Behandlung mit Brentuximabvedotin nicht nur eine Eignung für eine SCT erreichten sondern auch tatsächlich diese möglicherweise lebensrettende Intervention erhielten war hoch und ist als erheblicher Zusatznutzen in einer Population zu werten, die ansonsten kaum Behandlungsalternativen hat. Das CHMP bestätigt nach Sichtung der eingereichten Fallberichte, dass Brentuximabvedotin Patienten, die für eine ASCT nicht geeignet sind, eine Chance 1:5 für eine Stammzelltransplantation bietet, was für den betroffenen Patienten eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einer potentielle Heilungschance bedeutet (European Medicines Agency und Committee for Medicinal Products for Human Use, 2012).

Der Therapieerfolg von Brentuximabvedotin war konstant über die meisten der betrachteten Subgruppen hinweg. Konstanz eines Effektes stärkt die Aussagesicherheit von Nutzensaussagen und ist insbesondere von klinischer Relevanz, da das objektive Ansprechen auch für Patientengruppen mit ungünstiger Prognose, wie z.B. Patienten mit vorhandener B-Symptomatik oder einer frühen Rezidivierung nach ASCT, hoch war.

Progressionsfreies Überleben

Das mediane PFS von Patienten mit r/r HL nach ASCT betrug unter Brentuximabvedotin 25,1 Wochen. Der Intraindividuelle Vergleich der PFS, in dem für jeden einzelnen Patienten die progressionsfreie Überlebenszeit unter Brentuximabvedotin in Relation gesetzt wurde zur Dauer des progressionsfreien Überlebens unter der vorangegangenen Therapie zeigt, dass bei dem Großteil der Patienten die PFS unter Brentuximabvedotin die progressionsfreie Überlebenszeit, die der vorangegangenen Therapie erheblich überschreitet. Insbesondere zeigt das Ergebnis dieses intraindividuellen Vergleichs, dass der Nutzen von Brentuximabvedotin unabhängig vom Erfolg der vorangegangenen Therapie ist. Dieses Ergebnis hat eine hohe klinische Relevanz für alle mehrfach r/r Patienten die umfangreich und stark vorbehandelt sind.

Subgruppenanalysen von Hochrisikopatienten

Der Therapieerfolg von Brentuximabvedotin ist konstant über die meisten der betrachteten Subgruppen hinweg. Die Stärke des Therapieeffekts gemessen am Ansprechen auf die Therapie war auch bei Patienten mit ungünstiger Prognose (B-Symptomatik, frühes Rezidiv nach ASCT) unvermindert. Unterstützt wird dieses Ergebnis durch die intraindividuellen Vergleiche des PFS zwischen der letzten Therapie vor Brentuximabvedotin und dem PFS unter Brentuximabvedotin. Diese Vergleiche zeigen neben der Überlegenheit beim PFS gegenüber der Letzten der bisherigen Behandlungen insbesondere, dass der Therapieerfolg unabhängig vom Ansprechen auf die Behandlung in der vorangegangenen Therapielinie war. Durch die Gabe von Brentuximabvedotin werden Resistenzmechanismen überwunden. Dieses Ergebnis hat eine hohe klinische Relevanz in einer Population, die extrem stark vorbehandelt ist.

Die Konsistenz des Effektes, die vorhandene biologische Plausibilität sowie die Stärke des beobachteten Effekts stärkt die Aussagesicherheit von Nutzensaussagen. Die Konsistenz des Therapieeffekts kann sicherlich auch mit der unveränderten Expression des CD30-Antigens auf der Tumorzelle erklärt werden, die unabhängig von Krankheitsstadium, Vortherapie und Transplantationsstatus ist (SmPC/Fachinformation, 2012). Die Ergebnisse von Brentuximabvedotin sind aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs im Anwendungsgebiet A und insbesondere für Patientengruppen mit ungünstiger Prognose, wie z.B. Patienten mit vorhandener B-Symptomatik oder einer frühen Rezidivierung nach ASCT von besonderer klinischer Relevanz.

Verträglichkeit

In der Zulassungsstudie zeigten sich UE unter Brentuximabvedotin bei Patienten mit r/r HL kontrollierbar. Die beiden häufigsten UE waren periphere sensorische Neuropathie (47%) und Müdigkeit (46%). Die drei häufigsten vom Prüfarzt mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebrachten UE waren periphere sensorische Neuropathie (42%), Übelkeit (35%) und Müdigkeit (34%). Alle unerwünschten Ereignisse waren durch Anpassung des Behandlungsschemas bzw. durch eine Dosis Reduzierung auf 1,2 mg/kg gut beherrschbar. Insgesamt 61 Patienten nehmen noch am Follow-Up teil. Während der Studie und des Follow-Ups sind 36 Patienten verstorben. Es traten keine Todesfälle bei Patienten innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis von Brentuximabvedotin auf. Die gute Verträglichkeit von Brentuximabvedotin lässt sich auf den zielgerichteten Wirkmechanismus zurückführen. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat wird als Ganzes ins Lysosom der Hodgkin-Zelle aufgenommen. Erst dort wird das Zytostatikum Monomethyl-Auristatin E (MMAE) durch proteolytische Spaltung freigesetzt. Im Serum findet sich daher kaum freies Zytostatikum MMAE, was die gute Verträglichkeit erklärt.

Aufgrund der Stärke des Effektes von Brentuximabvedotin hinsichtlich des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens und des Ansprechens des Lymphoms, aufgrund der Konsistenz der beobachteten Ergebnisse über Subgruppen hinweg, sowie aufgrund der vorhandenen biologischen Plausibilität, lässt sich ein Nutzenbeleg auch auf der Basis unkontrollierter Studien ableiten („Dramatischer Effekt“ nach IQWiG Methodenpapier).

In der Zusammenschau der erbrachten Nachweise stellt Takeda Pharma für das Orphan Drug Brentuximabvedotin einen erheblichen Zusatznutzen fest.

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens 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 4-137: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens –Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsenen Patienten mit r/r CD30+ HL: 1. nach einer autologen Stammzelltransplantation oder 2. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt.	Erheblich

HL: Hodgkin-Lymphom; r/r: rezidiviertem oder refraktärem

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 nichtrandomisierte 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.

Vom G-BA wird festgelegt, „dass bei Orphan Drugs das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen ist“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012c). Daher wird nur die für die Zulassung relevante Studie betrachtet.

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.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ist nach Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Verfo in Verbindung mit § 5 Abs. 4 Verfo und § 5 Abs. 6 nicht notwendig.

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 2005²⁹, Molenberghs 2010³⁰). 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 2006³¹) 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 2006³²) 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

²⁹Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

³⁰Molenberghs 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.

³¹Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

³²Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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.

Vom G-BA wird festgelegt, „dass bei Orphan Drugs das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen ist“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012c). Daher werden nur die für die Zulassung relevante Studie und die darin untersuchten Endpunkte betrachtet. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung ist es nicht möglich, für valide Endpunkte eine große Anzahl an Patienten zu betrachten. Zudem kann man bei der Validierung an zeitliche Grenzen stoßen. Die EMA empfiehlt im Falle seltener Erkrankungen die Nutzung von Surrogatendpunkten als Substitut valider Endpunkte, welche auf epidemiologischen, pathophysiologischen oder anderen Beweisen beruhen. Surrogatendpunkte können keinen validen klinischen Beweis ersetzen oder Langzeitnutzen darstellen (European Medicines Agency, 2006). Surrogatendpunkte können bei seltenen Erkrankungen jedoch den medizinischen Nutzen eines neuen Wirkstoffes darstellen. Die Messung von Surrogatendpunkten ist im Vergleich zu patientenrelevanten klinischen Endpunkten zeitlich früher möglich und senkt dadurch die Belastung des Patienten (Molenberghs et al., 2010).

Spezielle Methoden für Design und Analyse klinischer Studien in kleinen Populationen bestehen derzeit nicht (European Medicines Agency, 2006). Dennoch werden auch für die Nutzenbewertungen von sehr seltenen Erkrankungen Kompromisse hinsichtlich der Verwendung von Surrogatendpunkten oder der Wahl des Fehlerniveaus diskutiert (Windeler und Lange, 2008). Für die frühe Nutzenbewertung sollte berücksichtigt werden, dass die Auswertung von patientenrelevanten Endpunkten schwierig ist, da diese eine große Studienpopulation und einen langen Follow-up-Zeitraum erfordern (Molenberghs et al., 2010).

Der Nachweis der Validität der verwendeten Surrogate kann durch die einarmige, nicht randomisierte Zulassungsstudie nicht erbracht werden. Dennoch sind die verwendeten Surrogatendpunkte im Anwendungsgebiet etabliert und hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten entscheidend.

Die verwendeten Surrogatendpunkte hinsichtlich der Morbidität sind:

- Objektive Ansprechrate gemäß IRF
- Progressionsfreies Überleben gemäß IRF
- Ereignisfreies Überleben

Der primäre Endpunkt der Studie, die ORR, ist eine direkte Messung der Antitumor-Aktivität und ein Surrogatendpunkt, welcher von der FDA für die Zulassung von Anti-Krebs-Medikamenten empfohlen wird (Food and Drug Administration, 2007).

Die ORR ist ein empfohlener Surrogatendpunkt der FDA und der EMA bei onkologischen Erkrankungen, insbesondere malignen hämatologischen Erkrankungen (Food and Drug Administration, 2007; European Medicines Agency, 2011).

Das PFS kann im Gegensatz zum OS schneller gemessen werden, da es nach Monaten bzw. Jahren vor dem tatsächlichen Tod auftritt. Deshalb hat das PFS in der Evaluation der klinischen Wirksamkeit von Wirkstoffen gegen Tumorerkrankungen einen hohen Nutzen (Amit et al., 2010).

Das EFS gibt Auskunft über die Tumorprogression. Von der FDA wird dieser daher als substantieller Endpunkt vorgeschlagen und in der Zulassungsstudie untersucht (Food and Drug Administration, 2007), da dieser Auskunft über den Gesundheitszustand des Patienten gibt und die Bewertung des medizinischen Nutzens unterstützt.

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 Datenquellen auf.

Zulassungsstudie

SG035-0003: A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (HL), (Amit et al., 2010)

clinicaltrials.gov [NCT00848926, (Clinicaltrials.gov, 2011a)]

ICTRP [NCT00848926, (International Clinical Trials Registry Platform, 2011c)]

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] Advani, R., Fanale, M., Price, B., et al. 2011a. Resolution of Malignant Cutaneous Lesions With Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Haematologica*, 96, 154.
- [2] Advani, R., Shustov, A. R., Brice, P., et al. 2011b. Brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma: a phase 2 study update [abstract]. *ASH Annual Meeting*.
- [3] Amit, O., Bushnell, W., Dodd, L., et al. 2010. Blinded Independent Central Review of the Progression-Free Survival Endpoint. *The oncologist*, 15, 492-495.
- [4] Arai, S., Fanale, M., deVos, S., et al. im Druck. Defining a Hodgkin Lymphoma Population for Novel Therapeutics after Relapse from Autologous Hematopoietic Cell Transplantation (eingereicht im August 2012). *Journal of Clinical Oncology*.

- [5] Byrne, B. J. & Gockerman, J. P. 2007. Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma. *Oncologist.*, 12, 156-167.
- [6] Chen, R., Gopal, A. K., Smith, S. E., et al. 2010. Results of a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma [abstract]. *Blood*, 116.
- [7] Cheson, B. D., Pfistner, B., Juweid, M. E., et al. 2007. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 579-586.
- [8] Clinicaltrials.gov. 2011a. A Pivotal Open-Label Trial of Brentuximab Vedotin for Hodgkin Lymphoma. Verfügbar: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00848926?term=NCT00848926&rank=1> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [9] Clinicaltrials.gov. 2011b. Cardiac Safety Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). Verfügbar: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01026233> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [10] Clinicaltrials.gov. 2011c. A Phase I Dose Escalation Study of SGN-35 Alone and in Combination With Gemcitabine for CD30-Positive Malignancies. Verfügbar: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00649584> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [11] Clinicaltrials.gov. 2011d. A Phase 2 Open Label Trial of Brentuximab Vedotin (SGN-35) for Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. Verfügbar: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00866047?term=NCT00866047&rank=1> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [12] Clinicaltrials.gov. 2011e. Phase I Open-Label Dose Finding Study of SGN-35 for CD30 Positive Hematologic Malignancies. Verfügbar: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00430846> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [13] Clinicaltrials.gov. 2012a. 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. Verfügbar: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01309789> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [14] Clinicaltrials.gov. 2012b. An SGN-35 Trial for Patients Who Have Previously Participated in an SGN-35 Study. Verfügbar: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00947856> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [15] Clinicaltrials.gov. 2012c. A Phase 1 Study of Brentuximab Vedotin Combined With Multi-Agent Chemotherapy for Hodgkin Lymphoma. Verfügbar: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01060904> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [16] Clinicaltrials.gov. 2012d. Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. Verfügbar: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01492088> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [17] Clinicaltrials.gov. 2012e. Clinical Pharmacology Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). Verfügbar: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01026415> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [18] Clinicaltrials.gov. 2012f. 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. Verfügbar: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01578499> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [19] Clinicaltrials.gov. 2012g. 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). Verfügbar:
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01100502> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [20] Clinicaltrials.jp. 2012. A Phase 1/2, Single-arm, Open-label Study of SGN-35 in Japanese Patients with relapsed/refractory CD30-positive Hodgkin Lymphoma or Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. Verfügbar:
<http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-111650>
[Aufgerufen am 24.09.2012].
- [21] Committee for Orphan Medicinal Products. 2012. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) meeting report on the review of applications for orphan designation (13. September 2012) (Data on file).
- [22] Crump, M. 2008. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. *Hematology.Am.Soc.Hematol.Educ.Program.*, 326-333.
- [23] Des Jarlais, D. C., Lyles, C. & Crepaz, N. 2004. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health*, 94, 361-366.
- [24] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. 2012. Hodgkin-Lymphome. Leitlinie. Verfügbar: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/hodgkin-lymphome/hodgkin-lymphome.pdf> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [25] Eichenauer, D. A., Engert, A. & Dreyling, M. 2011. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 22, 55-58.
- [26] European Medicines Agency. 2006. Guideline on Clinical Trials in Small Populations (CHMP/EWP/83561/2005). Verfügbar:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [27] European Medicines Agency. 2011. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Verfügbar:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119966.pdf [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [28] European Medicines Agency & Committee for Medicinal Products for Human Use. 2012. CHMP assessment report: Adcetris. Data on file.
- [29] Food and Drug Administration. 2007. Guidance for Industry. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Verfügbar:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [30] Food and Drug Administration. 2011. Brentuximab Vedotin. Verfügbar:
<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm268969.htm> [Aufgerufen am 27.09.2012].
- [31] Forero-Torres, A., Fanale, M., Advani, R., et al. 2012. Brentuximab vedotin in transplant-naïve patients with relapsed or refractory hodgkin lymphoma: analysis of two phase I studies. *The oncologist*, 17, 1073-80.
- [32] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2012a. Antwortschreiben: Ihre Beratungsanforderung 2012-B-013-14-Brentuximab Vedotin zur Behandlung von Patienten mit rezidierten/refraktären Hodgkin-Lymphomen sowie systemisch analplastischen großzelligen Lymphomen (Data on file).
- [33] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2012b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit

- neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pirfenidon. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1904/2012-03-15_AM-RL-XII_Pirfenidon_TrG.pdf [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [34] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2012c. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V - Tafamidis Meglumin. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_TrG.pdf [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [35] Herold, G. 2012. Maligne Lymphome. *Innere Medizin*.
- [36] Horning, S., Fanale, M., deVos, S., et al. 2008. Defining a population of Hodgkin lymphoma patients for novel therapeutics: An international effort. *Ann Oncol.* , 19, 118.
- [37] Huebner, D., Chi, A. X. & Liu, Y. 2012. Activity of Brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large-cell lymphoma: comparisons with meta-analyses of historical chemotherapy data (abstract n. 0205). *Haematologica* 97, 82.
- [38] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. 2011. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Rapid Report, Version 1.1. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf [Aufgerufen am 28.09.2012].
- [39] International Clinical Trials Registry Platform. 2010a. Phase I Open-Label Dose Finding Study of SGN-35 for CD30 Positive Hematologic Malignancies. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00430846> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [40] International Clinical Trials Registry Platform. 2010b. A Phase I Dose Escalation Study of SGN-35 Alone and in Combination With Gemcitabine for CD30-Positive Malignancies. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00649584> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [41] International Clinical Trials Registry Platform. 2011a. A Phase 2 Open Label Trial of SGN-35 for Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00866047> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [42] International Clinical Trials Registry Platform. 2011b. Cardiac Safety Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01026233> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [43] International Clinical Trials Registry Platform. 2011c. A Pivotal Open-Label Trial of SGN-35 for Hodgkin Lymphoma. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00848926> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [44] International Clinical Trials Registry Platform. 2012a. Clinical Pharmacology Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01026415> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [45] International Clinical Trials Registry Platform. 2012b. A Phase 1 Study of Brentuximab Vedotin Combined With Multi-Agent Chemotherapy for Hodgkin

- Lymphoma. Verfügbar:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01060904> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [46] International Clinical Trials Registry Platform. 2012c. 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. Verfügbar:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01309789> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [47] International Clinical Trials Registry Platform. 2012d. An SGN-35 Trial for Patients Who Have Previously Participated in an SGN-35 Study. Verfügbar:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00947856> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [48] International Clinical Trials Registry Platform. 2012e. 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). Verfügbar:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01100502> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [49] International Clinical Trials Registry Platform. 2012f. Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma. Verfügbar:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01492088> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [50] International Clinical Trials Registry Platform. 2012g. 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. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01578499> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [51] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 1995. ICH Harmonised Tripartite Guideline: Structure and Content of Clinical Study Reports E3. Verfügbar:
http://nthanalytics.com/doc/ich_e3.pdf [Aufgerufen am 25.09.2012].
- [52] Kuruvilla, J., Keating, A. & Crump, M. 2011. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*, 117, 4208-4217.
- [53] Liu, Y. 2011. Meta-Analysis on Treatment Effect of Gemcitabine-Containing Regimens in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma (HL). Meta Analysis Plan (Data on file).
- [54] Majhail, N. S., Weisdorf, D. J., Defor, T. E., et al. 2006. Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 12, 1065-72.
- [55] McCain, J. A. 2010. The Ongoing Evolution of Endpoints In Oncology. *Managed Care*, 19.
- [56] Molenberghs, G., Burzykowski, T., Alonso, A., et al. 2010. A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat.Methods Med.Res.*, 19, 205-236.
- [57] Müller, H., Haverkamp, H. & Engert, A. 2012. Survival after Progression of Hodgkin's Lymphoma (HL) Following Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT): A Statistical Report from the GHSG Trial Coordination Center.

- [58] National Comprehensive Cancer Network. 2012. Clinical Practice Guidelines in Oncology Hodgkin Lymphoma. Version 2.2012. Verfügbar: https://subscriptions.nccn.org/gl_login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [59] Pro, B., Advani, R., Brice, P., et al. 2011. Durable remissions with brentuximab vedotin (SGN-35): updated results of a phase II study in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL) [abstract]. *J Clin Oncol*, 2011.
- [60] Pro, B., Advani, R., Brice, P., et al. 2012. Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma: Results of a Phase II Study. *J.Clin.Oncol.*, 30, 2190-2196.
- [61] Seattle Genetics Inc. 2010a. A Phase I Dose Escalation Study of SGN-35 in Patients with Relapsed/Refractory CD30-Positive Hematologic Malignancies. Clinical Study Report (Data on file).
- [62] Seattle Genetics Inc. 2010b. An intensive QT/QTc study to investigate the effects of SGN-35 (brentuximab vedotin) on cardiac ventricular repolarization in patients with CD30-positive malignancies (Data on file).
- [63] Seattle Genetics Inc. 2010c. A Phase I Dose Escalation Study of Weekly SGN-35 Alone and in Combination with Gemcitabine in Patients with Relapsed/Refractory CD30-Positive Hematologic Malignancies. Clinical Study Report (Data on file).
- [64] Seattle Genetics Inc. 2010d. A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (HL). Clinical Study Report (Data on file).
- [65] Seattle Genetics Inc. 2011. A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (HL). Addendum 1. Clinical Study Report (Data on file).
- [66] Shustov, A. R., Advani, R., Brice, P., et al. 2010. Complete remissions with brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma [abstract]. *Blood*, 2010, 423-424.
- [67] SmPC/Fachinformation. 2012. CHMP Opinion 19 Juli, deutsche Übersetzung.
- [68] Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd. 2012. ADCETRIS (brentuximab vedotin): Responses to 2nd Day 180 Questions, Clinical: Major Objections and Other Concerns (Data on file).
- [69] Takeda Pharma GmbH. 2011. SGN-35: 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in Hodgkin Lymphoma (data on file).
- [70] Takeda Pharma GmbH. 2012a. ADCETRIS (brentuximab vedotin): Responses to Day 180 Questions, Clinical: Other Concerns.
- [71] Takeda Pharma GmbH. 2012b. ADCETRIS (brentuximab vedotin): Responses to Day 180 Questions, Clinical: Major Objections.
- [72] Thompson, J., Barcena, L., Woods, B., et al. 2012. Comparing brentuximab vedotin overall survival data against published outcome data in patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma post-autologous stem cell transplant (ASCT) (abstract n. 0212). *Haematologica*, 97, 85.
- [73] Windeler, J. & Lange, S. 2008. Nutzenbewertung in besonderen Situationen - Seltene Erkrankungen. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen (ZEFQ)*, 102, 25-30.
- [74] Younes, A., Gopal, A. K., Smith, S. E., et al. 2012. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *J.Clin.Oncol.*, 30, 2183-2189.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. 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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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 ³³] – 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

³³ 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.

Die Recherche wurde für Abschnitt 4.3.2.3.1.2 durchgeführt.

Tabelle 4-138: Suchstrategie für EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.08.2012	
Zeitsegment	1988 to 2012 week 31	
Suchfilter	kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(brentuximab or Brentuximabvedotin or adcetris or sgn-35).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	253
2	limit 1 to human	232

Tabelle 4-139: Suchstrategie für MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.08.2012	
Zeitsegment	1946 to July Week 4 2012	
Suchfilter	kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(brentuximab or Brentuximabvedotin or adcetris or sgn-35).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	28
2	limit 1 to human	27

Tabelle 4-140: Suchstrategie für Cochrane

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (cctr)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.08.2012	
Zeitsegment		
Suchfilter	kein Suchfilter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(brentuximab or Brentuximabvedotin or adcetris or sgn-35).mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tx, ct]	2
2	limit 1 to human	2

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

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

Die Recherche wurde für Abschnitt 4.3.2.3.1.3 durchgeführt.

Tabelle 4-141: Suchstrategie für Clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	06.08.2012
Suchstrategie	brentuximab or Brentuximabvedotin or adcetris or sgn-35 [Search terms]
Treffer	25

Tabelle 4-142: Suchstrategie für WHO ICTRP

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	06.08.2012
Suchstrategie	brentuximab or Brentuximabvedotin or adcetris or sgn-35 [Search]
Treffer	58

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Ausschlussgrund A2

- (1) **Advances in the treatment of T-cell lymphomas.** Clinical Advances in Hematology and Oncology 2009; 7(10):4-11.
- (2) **Trial watch: Antibody-drug conjugate shows efficacy in lymphoma.** Nature Reviews Drug Discovery 2011; 10(2):86.
- (3) Alley SC, Okeley NM, Senter PD. **Antibody-drug conjugates: Targeted drug delivery for cancer.** Current Opinion in Chemical Biology 2010; 14(4):529-537.
- (4) Ansell SM. **Brentuximab vedotin: Delivering an antimitotic drug to activated lymphoma cells.** Expert Opinion on Investigational Drugs 2011; 20(1):99-105.
- (5) Bartlett NL. **Modern treatment of Hodgkin lymphoma.** Current Opinion in Hematology 2008; 15(4):408-414.
- (6) Cheson BD. **Brentuximab vedotin in hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large-cell lymphoma.** Community Oncology 2012; 9(1):5-7.
- (7) Copeland A, Younes A. **Brentuximab vedotin: Anti-CD30 antibody-drug conjugate oncolytic.** Drugs of the Future 2010; 35(10):797-801.
- (8) Doggrell SA. **Treatment for relapsed Hodgkin lymphoma: Refinement of chemotherapy or targeted treatment?** Expert Opinion on Pharmacotherapy 2011; 12(6):991-994.
- (9) Elloumi J, Jellali K, Jemel I, Aifa S. **Monoclonal antibodies as cancer therapeutics.** Recent Patents on Biotechnology 2012; 6(1):45-56.
- (10) Foyil KV, Bartlett NL. **Brentuximab vedotin for the treatment of CD30+ lymphomas.** Immunotherapy 2011; 3(4):475-485.
- (11) Foyil KV, Bartlett NL. **Anti-CD30 antibodies for Hodgkin lymphoma.** Current Hematologic Malignancy Reports 2010; 5(3):140-147.
- (12) Furtado M, Rule S. **Emerging pharmacotherapy for relapsed or refractory Hodgkin's Lymphoma: Focus on brentuximab vedotin.** Clinical Medicine Insights: Oncology 2012; 6(22):31-39.
- (13) Gopal AK, Ramchandren R, O'Connor OA, Berryman RB, Advani RH, Chen R, et al. **Safety and efficacy of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma recurring after allogeneic stem cell transplantation.** Blood 2012; 120(3): 560-568.

- (14) Gore L, Trippett TM. **Emerging non-transplant-based strategies in treating pediatric non-hodgkin's lymphoma.** Current Hematologic Malignancy Reports 2010; 5(4):177-184.
- (15) Gualberto A. **Brentuximab Vedotin (SGN-35), an antibodydrug conjugate for the treatment of CD30-positive malignancies.** Expert Opinion on Investigational Drugs 2012; 21(2):205-216.
- (16) Jona A, Younes A. **Novel treatment strategies for patients with relapsed classical Hodgkin lymphoma.** Blood Reviews 2010; 24(6):233-238.
- (17) Katz J, Janik JE, Younes A. **Brentuximab Vedotin (SGN-35).** Clinical Cancer Research 2011; 17(20):6428-6436.
- (18) Oki Y, Younes A. **Brentuximab vedotin in systemic T-cell lymphoma.** Expert Opinion on Biological Therapy 2012; 12(5):623-632.
- (19) Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. **Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: Results of a phase II study.** Journal of Clinical Oncology 2012; 30(18):2190-2196.
- (20) Senter PD. **Potent antibody drug conjugates for cancer therapy.** Current Opinion in Chemical Biology 2009; 13(3):235-244.
- (21) Skarbnik APZ, Smith MR. **Brentuximab vedotin in anaplastic large cell lymphoma.** Expert Opinion on Biological Therapy 2012; 12(5):633-639.
- (22) Sweetenham JW. **Novel therapies for Hodgkin lymphoma.** Therapeutic Advances in Hematology 2010; 1(1):23-29.
- (23) Van De Donk NW CJ, Dhimolea E. **Brentuximab vedotin.** mAbs 2012; 4(4):458-465.
- (24) Younes A. **Beyond chemotherapy: New agents for targeted treatment of lymphoma.** Nature Reviews Clinical Oncology 2011; 8(2):85-96.
- (25) Younes A. **CD30-targeted antibody therapy.** Current Opinion in Oncology 2011; 23(6):587-593.

Ausschlussgrund A3

- (1) **Anticancer agent - Brentuximab vedotin.** Manufacturing Chemist 2011; 82(2).
- (2) Abdul-Hay M, Zain J. **Peripheral T-cell lymphoma: Pharmacotherapy overview.** Clinical Investigation 2012; 2(4):403-416.
- (3) Splete H. **Novel brentuximab induces remissions in recurrent Hodgkin's.** Oncology Report 2011; January:32.

Ausschlussgrund E2

- (1) Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, Kennedy DA, Lynch CM, Sievers EL, et al. **Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas.** New England Journal of Medicine 2010; 363(19):1812-1821.

Ausschlussgrund E4

- (1) **Brentuximab vedotin.** Drugs in R and D 2011; 11(1):85-95.
- (2) **Current and emerging therapies for peripheral T-cell lymphomas.** Clinical Advances in Hematology and Oncology 2012; 10(2):18-21.
- (3) **Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma: A phase 2 study update.** Clinical Advances in Hematology and Oncology 2012; 10(2):9-10.
- (4) Cheson BD. **Brentuximab vedotin ushers in a new era in treating lymphomas.** Community Oncology 2012; 9(1):3-4.
- (5) Clarenbach RE, Mey U. **[Proteins in haematology]. [Review] [German].** Therapeutische Umschau 2011; 68(11):610-617.
- (6) Defrancesco L. **Seattle genetics rare cancer drug sails through accelerated approval.** Nature Biotechnology 2011; 29(10):851-852.
- (7) Edwards M, Solimando D, Waddell JA. **Cancer chemotherapy update - Brentuximab vedotin and vemurafenib.** Hospital Pharmacy 2011; 46(12):934-937.
- (8) Foyil KV, Kennedy DA, Grove LE, Bartlett NL, Cashen AF. **Extended retreatment with brentuximab vedotin (SGN-35) maintains complete remission in patient with recurrent systemic anaplastic large-cell lymphoma.** Leukemia and Lymphoma 2012; 53(3):506-507.
- (9) Horwitz SM. **T-cell lymphomas.** Clinical Advances in Hematology and Oncology 2009; 7(6):380-382.
- (10) Scott AM, Allison JP, Wolchok JD. **Monoclonal antibodies in cancer therapy.** Cancer Immunity 2012; 14-22.

Ausschlussgrund E5

- (1) Daw S, Wynn R, Wallace H. **Management of relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma in children and adolescents.** British Journal of Haematology 2011; 152(3):249-260.
- (2) Hughes B. **Antibody-drug conjugates for cancer: Poised to deliver?** Nature Reviews Drug Discovery 2010; 9(9):665-667.

- (3) Lam L, Lam C, Li W, Cao Y. **Recent advances in drug-antibody immunoconjugates for the treatment of cancer.** *Drugs of the Future* 2003; 28(9):905-907.
- (4) Oflazoglu E, Kissler KM, Sievers EL, Grewal IS, Gerber H-P. **Combination of the anti-CD30-auristatin-E antibody-drug conjugate (SGN-35) with chemotherapy improves antitumour activity in Hodgkin lymphoma.** *British Journal of Haematology* 2008; 142(1):69-73.
- (5) Younes A. **New investigational drugs for lymphoma.** *Clinical Advances in Hematology and Oncology* 2009; 7(5):308-310.

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1. identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-143 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
--						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
--						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-144 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
SGN35-005 (NCT01100502)	nein	ja	nein	nein	Ja [NCT01100502, Clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov, 2012g), ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform, 2012e)]	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
randomisiert						
C25001 (NCT01578499)	nein	ja	nein	nein	Ja [NCT01578499, Clinicaltrials.gov, (Clinicaltrials.gov, 2012f) ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform, 2012g)]	nein
Interventionelle Studien						
SG035-0004 (NCT00866047)	ja	ja	nein	ja [Seattle Genetics, Inc., (Byrne und Gockerman, 2007)]	Ja [NCT00866047, clinicaltrials.gov; (Clinicaltrials.gov, 2011d), EUCTR2008-006035-12, ICTRP, (International Clinical Trials Registry Platform, 2011a)]	ja (Shustov et al., 2010; Advani et al., 2011a; Advani et al., 2011b; Pro et al., 2011; Pro et al., 2012)
SGN35-008 (NCT01026415)	nein	ja	nein	ja (Amit et al., 2010)	Ja [NCT01026415, Clinicaltrials.gov, (Clinicaltrials.gov, 2012e) ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform, 2012a)]	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^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])
SGN35-007 (NCT01026233)	nein	ja	nein	ja (Seattle Genetics Inc., 2010b)	Ja [NCT01026233, Clinicaltrials.gov, (Clinicaltrials.gov, 2011b) ICTRP, (International Clinical Trials Registry Platform, 2011b)]	nein
2011-001240-29 (NCT01492088)	nein	ja	nein	nein	Ja [NCT01492088, Clinicaltrials.gov, (Clinicaltrials.gov, 2012d) ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform, 2012f)]	nein
SGN35-009 (NCT01060904)	nein	ja	nein	nein	Ja [NCT01060904, Clinicaltrials.gov, (Clinicaltrials.gov, 2012c) ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform, 2012b)]	nein
SG035-0002 (NCT00649584)	nein	ja	nein	ja (Seattle Genetics Inc., 2010c)	Ja [NCT00649584, Clinicaltrials.gov, (Clinicaltrials.gov, 2011c) ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform, 2010b)]	nein
SGN35-006 (NCT00947856)	nein	ja	nein	nein	Ja [NCT00649584, Clinicaltrials.gov, (Clinicaltrials.gov, 2012b) ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform, 2012d)]	nein
SGN35-011 (NCT01309789)	nein	ja	nein	nein	Ja [NCT01309789, Clinicaltrials.gov, (Clinicaltrials.gov, 2012a) ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform,	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^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])
					2012c]	
JPRN-yespicCTI-111650 (JapicCTI-111650)	nein	ja	nein	nein	Ja [JapicCTI-111650, Clinicaltrials.jp, (Clinicaltrials.jp, 2012)]	nein
SG035-0001 (NCT00430846)	nein	ja	nein	ja (Seattle Genetics Inc., 2010a)	Ja [NCT00430846, Clinicaltrials.gov, (Clinicaltrials.gov, 2011e) ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform, 2010a)]	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Anhang 4-F: 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 4-145 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 4-145 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SG035-0003

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
1	Titel Zusammenfassung	<p>A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (HL).</p> <p>Mit Hilfe der einarmigen, offenen, multizentrischen Zulassungsstudie der Phase II soll die Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximabvedotin als Monotherapie bei Patienten, mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom und vorangegangener autologen Stammzelltransplantation (ASCT) evaluiert werden.</p> <p>Der Studiensponsor ist Seattle Genetics, Inc.</p>	2 18
2	Einleitung Hintergrund	<p>Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom nach einer ASCT haben zumeist 3 vorangegangene Chemotherapie-Regime (häufig vereint mit Strahlentherapie) erhalten, welche die Krankheit nicht kontrollieren konnten. Ein durchschnittlicher Patient hat multiple Zyklen entweder von ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) oder BEACOPP (Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristine, Procarbazine, Prednison) gefolgt von einer Salvage von ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid), DHAP (Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin) oder GVD (Gemcitabin, Vinorelbin, pegylated liposomal Doxorubicin) erhalten, um die Tumorbelastung zu reduzieren. Anschließend gefolgt von einer hochdosierten BEAM (Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Melphalan) Chemotherapie bezogen als Teil einer autologen Stammzelltransplantation.</p> <p>Da speziell für hoch behandlungsrefraktäre Hodgkin-Lymphom-Patienten Wirkstoffe weder von FDA, EMA oder Health Canada zugelassen sind, entschied sich der Studiensponsor für die Evaluierung der Wirksamkeit von Brentuximabvedotin anhand einer einarmigen Studie und der Überprüfung der Objektive Ansprechrate (ORR) als primären Endpunkt anhand einer unabhängigen Auswertungsstelle (IRF). Zur Unterstützung dieser Strategie wurde mit der FDA eine Übereinstimmung hinsichtlich eines Special Protocol Assessment (SPA) getroffen.</p> <p>Eine Protokollassistenz wurde von CHMP erhalten, anerkennend, dass kein standardisierter Kontrollarm gegen einen experimentellen Arm verglichen werden kann und eine hohe Ansprechrate (und CR Rate) ggf. einen signifikanten Nutzen in der partikularen Patientenpopulation mit potentieller B-Symptomatik, resultierend aus einer Abnahme der erheblichen Tumorbelastung.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie, die ORR, ist eine direkte Messung der Antitumor-Aktivität und ein Surrogat-Endpunkt, welcher von der FDA für die Zulassung von Medikamenten in der Onkologie empfohlen wird (Food and Drug Administration, 2007).</p> <p>Als sekundäre Endpunkte wurden die Dauer des Ansprechens, das progressionsfreie Überleben (PFS), das Gesamtüberleben und die CR-Rate evaluiert. Um die Bewertung des klinischen Nutzens zu unterstützen, wurde als zusätzliche Endpunkte das</p>	20

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>Ereignis-freie-Überleben (EFS) und die Rückgangsrate der B-Symptomik untersucht. Um das Ansprechen zu bewerten wurden zudem standardisierte und international akzeptierte Kriterien miteinbezogen.</p> <p>Die Charakterisierung der Endpunkte wurde durch eine IRF vorgenommen, um die Konsistenz der Auswertung sicherzustellen.</p>	
Methoden			
3	Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsaufbau)	<p>Patienten, welche an einem rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom erkrankt sind und eine ASCT erhalten haben und älter als 12 Jahre (US-Zentren) bzw. 18 Jahre (nicht-US-Zentren) sind, wurden für die Studie rekrutiert.</p> <p>Die multizentrische Studie wurde an 25 Zentren in 4 Ländern durchgeführt.</p> <p>Zentren (Anzahl der Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 19 USA (86 (84%)) <ul style="list-style-type: none"> • Georgetown University (4 (4%)) • Mayo Clinic Rochester (6 (6%)) • Ohio State University (3 (3%)) • MD Anderson Cancer Center (10 (10%)) • Washington University School of Medicine (4 (4%)) • Loyola University Medical Center Cardinal Bernardin Cancer Center (7 (7%)) • City of Hope National Medical Center (11 (11%)) • University of Rochester Medical Center (3 (3%)) • University of Alabama at Birmingham (4 (4%)) • University of Washington, Seattle Cancer Care Alliance (7 (7%)) • Stanford University Medical Center (2 (2%)) • Oregon Health and Sciences University (1 (1%)) • University of Miami, Sylvester Comprehensive Cancer Center (6 (6%)) • Baylor Sammons Cancer Center (2 (2%)) • University of California, Los Angeles (4 (4%)) • Karmanos Cancer Inst. (5 (5%)) • Cleveland Clinic (2 (2%)) • Memorial Sloan Kettering (4 (4%)) • Rebecca Elstron / Weill Medical College of Cornell University (1 (1%)) • 3 Frankreich (5 (5%)) <ul style="list-style-type: none"> • Prof. Pauline Brice (2 (2%)) • Prof. Herve Tilly (2 (2%)) • Prof. Bouabdallah (1 (1%)) • 2 Kanada (8 (8%)) <ul style="list-style-type: none"> • BC Cancer Agency (6 (6%)) 	3 21ff. 23 27 29ff. 174f.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<ul style="list-style-type: none"> • Micheal Crump / Princess Margaret Hospital (2 (2%)) • 1 Italien (3 (3%)) <ul style="list-style-type: none"> • Instituto di Ematologia ed Oncologia Medica (3 (3%)) <p>Patienten wurden für die Studie rekrutiert, wenn sie nachfolgende Kriterien erfüllten:</p> <p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezidivierendes oder refraktäres Hodgkin-Lymphom, mit vorangegangener ASCT • Eine ASCT muss mindestens 12 Wochen vor der ersten Dosis von Brentuximabvedotin erfolgt sein • Abschluss jeder vorangegangenen Therapie mit Bestrahlung, Chemotherapie, biologischen Präparaten und / oder sich in der Entwicklung befindlichen Wirkstoffen mindestens 4 Wochen vor der ersten Dosis von Brentuximabvedotin • Patienten müssen jede vorangegangene Immuntherapie (bspw. Rituximab) oder Therapie mit radioaktiven Isotopen mindestens 12 Wochen vor der ersten Dosis von Brentuximabvedotin abgeschlossen haben mit einhergehender Abwesenheit einer klaren Krankheitsprogression • Histologisch nachgewiesene CD30+ Erkrankung (nach zentraler Überprüfung). Eine Gewebeprobe der zuletzt durchgeführten diagnostischen Biopsie der refraktären / rezidierten Erkrankung muss für eine Bestätigung der Aussage via Vorlage oder Tumorblock vorliegen. Falls dies nicht der Fall ist, muss eine neue Biopsie durchgeführt werden. • Weibliche oder männliche Patienten, die während der Studie mindestens 12 Jahre (US-Zentren) bzw. 18 Jahre waren • Erforderlichkeit einer Fluorodeoxyglucose-Avidität Erkrankung nach PET und messbaren Erkrankung von mindestens 1,5cm nach Spiral-CT, überprüft durch einen Radiologen • Mindestens einer der folgenden Beweise eines rezidivierenden / refraktären Hodgkin-Lymphom: <ul style="list-style-type: none"> • Histologisch-dokumentiertes CD30+ Hodgkin-Lymphom durch Biopsie, durchgeführt mindestens 4 Wochen im Anschluss einer Erstbehandlung mittels Bestrahlung, Chemotherapie, biologischen Präparaten, Immuntherapie und / oder anderen sich in der Entwicklung befindlichen Wirkstoffen • Intervallartiges Tumorwachstum dokumentiert zwischen zwei aufeinanderfolgenden CT-Auswertungen. Die zweite Auswertung erfolgte mindestens 4 Wochen nach Behandlung mittels Bestrahlung, Chemotherapie, biologischen Präparaten, Immuntherapie und / oder anderen sich in der Entwicklung befindlichen Wirkstoffen 	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<ul style="list-style-type: none"> • FDG-Avidität mit PET in einer neuen Tumormasse nach CT, welche unüblich ist und keine alternative Erklärung gegeben werden kann • Wiederkehrende FDG-Avidität nach PET in einer kürzlich identifizierten FDG-aiden Tumormasse nach CT, welche negativ wurde • FDG-avide Tumormasse mit PET in Verknüpfung mit Hodgkin-Lymphom verwandten Symptomen (bspw. Juckreiz, B-Symptomatik, wie Fieber, Nachtschweiß oder Gewichtsverlust >10%) nachdem eine infektiöse Ursache ausgeschlossen werden konnte • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsstatus von 0 oder 1 • Baseline Laborwerte: <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Neutrophilenanzahl (ANC) $\geq 1.000/\mu\text{L}$ • Thrombozyten $\geq 50.000/\mu\text{L}$ • Bilirubin $\leq 1,5\text{X}$ der Obergrenze des Normalwertes (ULN) oder $\leq 3\text{X}$ ULN für Patienten mit Gilbert's Erkrankung • Serum Kreatinin $\leq 1,5\text{X}$ ULN • Alaninaminotransferase (AST) $\leq 2,5\text{X}$ ULN • Gebärfähige Frauen müssen einen negativen Serum- oder Urin-β-hCG Schwangerschaftstest innerhalb von 7 Tagen vor erster Dosis Brentuximabvedotin vorweisen. <ul style="list-style-type: none"> • Nicht-gebärfähige Frauen werden definiert als Frauen, welche länger als 1 Jahr in der Menopause sind oder welche eine bilaterale Tubenligatur oder Hysterektomie hatten • 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. • Eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters muss vorliegen <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorangegangene Behandlung mit Brentuximabvedotin • Vorangegangene erhaltene allogene Transplantation • Kongestive Herzinsuffizienz, Klasse III oder IV, nach den New York Heart Association (NYHA) Kriterien • Anamnese einer anderen primären bösartigen Tumorerkrankung, welche keine Remission in den letzten 3 Jahren hatte (hiervon ausgenommen: weißer Hautkrebs, kurativ behandelte lokalisierter Prostatakrebs, Cervixkarzinom) • Bekannte zerebrale / meningnale Erkrankung • Jede aktive virale, bakterielle oder fungale Infektion, welche eine Behandlung mit einem antimikrobiellen Wirkstoff innerhalb der 2 Wochen vor der ersten Dosis 	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>Brentuximabvedotin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gegenwärtige Einnahme von anderen systemisch anti-neoplastischen oder sich in der Entwicklung befindlichen Medikamenten • Therapie mit Kortikoiden bei einer Dosierung von ≥ 20 mg/Tag Prednison äquivalent binnen 1 Woche vor der ersten Dosis von Brentuximabvedotin • Schwangere oder stillende Frauen • Patienten mit bekannter Hypersensivität gegenüber einem der Zusatzstoffe in der Medikamentenzusammensetzung • Patienten mit Demenz oder geändertem mentalen Status, welcher das Verständnis und die Wiedergabe der Einverständniserklärung beeinträchtigen kann <p>Therapieende/-abbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression • Stabile Erkrankung oder Besserung und Abschluss von 16 Zyklen • Untersucher oder Patienten sehen es als bestes Interesse für den Patienten, die Behandlung abzubrechen. Der Grund für den Studienabbruch muss im CRF dokumentiert werden. <p>Patienten, welche die Therapie beenden oder abgebrochen haben, bleiben bis zur Rücknahme der Einverständniserklärung in der Beobachtung des Follow-up. Alle Patienten, die mindestens 1 Dosis Brentuximabvedotin erhalten haben, werden alle 12 Wochen bis zum Studienabschluss bzw. Tod kontrolliert.</p> <p>Gründe für Studienabbruch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod des Patienten • Rücknahme der Einverständniserklärung zum Follow-up durch den Patienten • Lost-to-follow-up • Studienende durch Seattle Genetics <p>Methode der Datenerhebung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Laborwerte: wurden an festgelegten Zeitpunkten der Studienphase erhoben. • Begleitmedikamente und unerwünschte Ereignisse (UE) wurden ab der Einverständniserklärung bis zum Ende der Behandlung und der damit verbundenen Untersuchung oder 30 Tage nach der letzten Dosis erhoben, hierbei wird der spätere Zeitpunkt gewählt. • Ansprechen: Zwischen Tag 15 und 21 der Zyklen wurde untersucht: <ul style="list-style-type: none"> • Spiral-CT des Thorax, Hals, Abdomen und Becken: Zyklen 2, 4, 7, 10, 13, und 16. • PET: Zyklen 4 und 7. Keine zusätzlichen geforderten PET-Scans über Zyklus 7 hinaus, außer bei klinischer Notwendigkeit. 	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<ul style="list-style-type: none"> • Ansprechen bei vorangegangener Beteiligung des Knochenmarks (Baseline-Erhebung): Knochenmarkpunktion und Biopsie. Follow-up Knochenmarkpunktionen und Biopsien innerhalb von 2 Wochen nach Dokumentation des Ansprechens. Ist die Untersuchung negativ, wird keine weitere Evaluation des Knochenmarks durchgeführt. • Zusätzliche Erhebung: <ul style="list-style-type: none"> • Biopsie für CD30 Expression • Medizinische Anamnese des Patienten inklusive des vergangenen und derzeitigen Zustandes des Patienten, Krankheitsstatus nach vorangegangener systemischer Therapie, Begleitmedikation und frühere Therapien • Physische Begutachtung inklusive Evaluation von Haut, Kopf, Augen, Ohren, Nase und Hals (HEENT), Lymphknoten, Herz, Lunge, Abdomen, Rücken, Extremitäten und der Neurologie. • ECOG Performance Status • B-Symptomatik Beurteilung (unerklärbares Fieber >38°C, durchnässender Nachtschweiß und/oder Gewichtsverlust >10% des Körpergewichts) • Elektrokardiogramm (EKG) <p>Nach Therapieende wurden die Patienten zur Evaluation des Überlebens und des Krankheitsstatus alle 12 Wochen bis zum Tod oder Studienende kontrolliert.</p> <p>Patienten, welche die Studie mit einem stabilen Krankheitszustand oder Besserung beendet haben, wurden alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder einem Rezidiv mit einem CT-Scan kontrolliert.</p>	
4	Intervention	<p>Der Wirkstoff Brentuximabvedotin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das aus einem CD30 spezifischen monoklonalen Antikörper (cAC10) besteht und kovalent an den Anti-Mikrotubuli-Wirkstoff Monomethyl-Auristatin E (MMAE) gekoppelt ist.</p> <p>Da es sich um eine einarmige Studie handelt, erhalten alle Patienten am Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus Brentuximabvedotin 1,8 mg/kg intravenös als Infusion, die ambulant durchgeführt wird.</p> <p>Die unterste Zyklenanzahl beträgt 8 Zyklen, die maximale Zyklenanzahl 16 Zyklen.</p> <p>Die verabreichte Dosis wird anhand des Gewichtes des Patienten bei Baseline berechnet. Die Dosis wird angepasst für Patienten, die eine Gewichtsveränderung von $\geq 10\%$ während der Behandlung haben. Die Dosis für Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 100 kg wird auf der Basis von 100 kg berechnet.</p> <p>Intraindividuelle Dosisanpassungen bis 1,2 mg/kg sind möglich, je nach Art und Schwere der Toxizität. Tritt eine Toxizität in Zusammenhang mit der Behandlung im aktuellen Zyklus auf, ist eine Verspätung von bis zu 3 Wochen der nächsten Dosisgabe</p>	3 24f.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		(neuer Zyklus) erlaubt, damit sich der Patient erholen kann. Dauerhafte Dosisverringerungen sind nicht erlaubt, falls erforderlich konnten diese nach Rücksprache zwischen Untersucher und Sponsor durchgeführt werden.	
5	Ziele	Mit dieser Zulassungsstudie soll die Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximabvedotin als Monopräparat bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom evaluiert werden.	2
6	Zielkriterien (z.B. Methoden zur Datengewinnung)	<p>Primäre Zielkriterien: Bestimmung der Antitumor-Wirksamkeit von Brentuximabvedotin (1,8 mg/kg intravenös verabreicht alle 3 Wochen) als Monotherapie, gemessen an der ORR³⁴ der Patienten mit Hodgkin Lymphom (HL) mit vorangegangener ASCT. der Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom (HL) mit vorangegangener ASCT. Das Ansprechen auf die Behandlung wurde von einer IRF auf Basis der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma beurteilt. Die Ansprechrate auf die Behandlung wurde mittels Spiral-CT des Thorax, Hals, Abdomen und Becken; PET-Scans und klinischen Daten überprüft. Die Beurteilung erfolgte in den Zyklen 2, 4, 7, 10, 13 und 16. PET-Scans wurden in den Zyklen 4 und 7 durchgeführt.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Ansprechens gemäß IRF • Rate der kompletten Remission gemäß IRF • Progressionsfreies Überleben gemäß IRF • Gesamtüberleben (OS) <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereignisfreies Überleben • Rückgangsrates B-Symptomatik <p>Sicherheitsvariablen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Tod und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Klinische Laborergebnisse • ECOG Performance Status • Vitalzeichen • Elektrokardiogramm • Begleitmedikation • Immunogenität von Brentuximabvedotin <p>Pharmakokinetik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serumkonzentration von Brentuximabvedotin, Anti-Brentuximabvedotin Antikörper und Monomethyl-Auristatin 	2 3 18

³⁴ ORR, hier als Objektive Ansprechrate bezeichnet, ist durch die FDA als Summe des teilweisen (PR) und kompletten Ansprechens (CR) definiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>E (MMAE)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Explorative pharmakodynamische Marker, u.a. Tumornekrosefaktor alpha (TNF-α), IL-1, IL-6, Thymus und Aktivierungsregulierte Chemokine (TARC) sowie lösliche CD30 (sCD30) 	
7	Fallzahlbestimmung	<p>Alle Patienten, die mindestens 12 Jahre (USA) bzw. 18 Jahre alt und an einem rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom erkrankt sind sowie im Vorfeld eine ASCT erhalten haben und histologisch CD30+ erkrankt sind wurden, wenn sie die Einschlusskriterien erfüllten, in die Studie eingeschlossen.</p> <p>Es wurde eine Studienpopulation von ungefähr 100 Patienten geplant.</p>	3
8	Zuordnungsmethode (z.B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	<p>Alle Patienten ab 12 Jahren (US-Zentren) bzw. 18 Jahren, welche an einem rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom leiden, im Vorfeld eine ASCT erhalten haben und histologisch CD30+ erkrankt sind.</p> <p>Es fand keine Zuordnung in unterschiedliche Gruppen statt, da es sich um eine einarmige Studie handelt. Alle Patienten erhielten Brentuximabvedotin 1,8 mg/kg intravenös.</p>	3 24
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt (open-label).	27
10	Analyseeinheit (z.B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<p>Kleinste Analyseeinheit: Patient</p> <p>Analytische Methode: Intent-to-Treat (ITT), per-protocol, modified Intent-to-Treat (mITT)</p>	33
11	Statistische Methoden	<p>Einarmige, offene, multizentrische Zulassungsstudie der Phase II. Eine Randomisierung erfolgte daher nicht.</p> <p>Eine deskriptive Statistik (Median, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum) wurde für die Beschreibung von kontinuierlichen Variablen angewendet. Frequenzen und Prozente wurden zur Beschreibung von kategorisierenden Variablen verwendet.</p> <p>Es wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau ($\alpha=0,05$) verwendet (außer anders dargestellt). Es wurden keine multiplen α-Adjustierungen vorgenommen.</p> <p>Ein exaktes zweiseitiges Konfidenzintervalls (KI) unter Benutzung der F-Verteilungs-Methode wurde zur Berechnung der relativen Häufigkeit (bspw. ORR, Rückgangsrate B-Symptomatik) angewendet.</p> <p>Die Auflistungen aller Daten wurden als elektronische Datensets übermittelt.</p> <p>Verwendete Statistik-Programme:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SAS[®], Version 9.2 • SAS[®], Version 9.1 <p>Analyse der Population:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intent-to-Treat-Population (ITT-Population) Alle in die Studie aufgenommenen Patienten wurden in die ITT-Population einbezogen. Das ITT-Analyse-Set wurde für die primäre Wirksamkeitsanalyse herangezogen als auch für sekundäre 	2 3f. 33f. 41

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>und explorative Endpunkte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Per-protocol-Population Patienten im Analyse-Set wurden durch folgenden Kriterien definiert: Mindestens 1 Dosis Brentuximabvedotin erhalten, messbare Erkrankung bei Baseline, korrekter histologischer Typisierung des Tumors durch zentrales pathologisches Review, keine weiteren Protokollabweichungen, welche potentiell Ansprechen beeinflussen könnten. Das per-protocol-Analyse-Set wurde zur sekundären Analyse aller Endpunkte der Wirksamkeit verwendet. • Safety/Modified Intent-to-Treat-Population (mITT-Population) Das mITT-Analyse-Set beinhaltet alle Patienten, welche mindestens 1 Dosis Brentuximabvedotin erhalten haben. Das Analyse-Set wurde für alle Sicherheitsanalysen, Charakterisierung der Patientendemographie und der Erkrankung bei Baseline angewendet <p>Primäre Zielkriterien: Die ORR gemäß IRF wurde mit Hilfe eines zweiseitigen 95% Konfidenzintervalls (KI) berechnet.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien: Die Dauer des Ansprechens gemäß IRF, das PFS gemäß IRF und das Gesamtüberleben (OS) wurden mittels der Kaplan-Meier-Analyse geschätzt. Die Mediane sowie deren zweiseitiges 95% KI wurden für die Dauer des Ansprechens, PFS und OS berechnet.</p> <p>Sicherheitsvariablen: Unerwünschte Ereignisse (UE) wurde mit Hilfe der Systemorganklassen (system organ class), bevorzugte Bezeichnung durch das Medizinische Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA), Version 13 und Schweregrade mit dem National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 3, klassifiziert. Die patientenrelevante Inzidenz von UE wurde mit Hilfe der Systemorganklassen, bevorzugten Bezeichnung, Schwere, Seriosität und Verbindung zur Studienmedikation zusammengefasst.</p> <p>Pharmakokinetik: Konzentrationen von ADC und MMAE wurden aus dem Serum bestimmt.</p> <p>Fehlende Daten: Mit Ausnahme der zeitbezogenen Endpunkte ist keine Imputation für fehlende Daten durchgeführt worden, außer es wurde im SAP anders spezifiziert. Für zeitbezogene Endpunkte, z.B. Dauer des Ansprechens, OS und PFS etc., wurden diejenigen Patienten zensiert, welche zum Zeitpunkt der letzten Prüfung der Endpunkte kein spezifisches Ereignis aufwiesen. Patienten, die nicht wenigstens eine post-Baseline-Überprüfung des Ansprechens hatten, wurden als Non-responder gezählt.</p>	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
	Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Für Studieneinschluss evaluierte Patienten: 123 Ausgeschlossene Patienten: 21</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterien nicht erfüllt: 17 • Ausschlusskriterien erfüllt: 4 <p>Der Intervention zugeordnet: 102 Behandlungsabbruch / -ende: 102</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komplettierung von 16 Zyklen: 18 • Progressive Erkrankung: 45 • Abbruch wegen UE: 20 • Entscheidung des Untersuchers zum Behandlungsabbruch: 12 • Patientenentscheidung zum Behandlungsabbruch: 7 <p>Langzeit-Follow-up: 99</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschluss Langzeit-Follow-up: 3 <ul style="list-style-type: none"> • Tod: 1 • Verschlechterung der Erkrankung / Patientenentscheidung: 2 <p>Derzeit verbleibend in Follow-up: 85</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschluss Follow-up: 14 <ul style="list-style-type: none"> • Tod: 12 • Rückzug der Einverständnis: 1 • Lost-to-follow-up: 1 <p>Abweichungen von folgenden im Protokoll definierten Punkten (protocol deviation); 102 Patienten (100%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterium: 1 (1%) • Medikamentenapplikation: 40 (39%) • Begleitmedikation: 2 (2%) • Studiendurchführung: 92 (90%) • Einverständniserklärung: 8 (%) • Administrative Angelegenheiten: 1 (1%) • Quelldokumente: 13 (13%) • Verantwortlichkeit der Studienmedikation: 1 (1%) • Zentrales Labor: 98 (96%) • Nicht geplante Visite: 95 (93%) <p>Patienten mit einer Protokollverletzung (protocol violation); 41 Patienten (40%):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterium: 1 (1%) • Medikamentenapplikation: 7 (7%) • Begleitmedikation: 1 (1%) • Studiendurchführung: 26 (25%) 	46f. 134f.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<ul style="list-style-type: none"> • Einverständniserklärung: 10 (10%) • Berichterstattung SUE: 1 (1%) • Administrative Angelegenheiten: 1 (1%) • Nicht geplante Visite: 1 (1%) 	
13	Rekrutierung	<p>Die Studie wurde zwischen 18. Februar 2009 und 4. August 2010 durchgeführt.</p> <p>Follow-up-Dauer betrug 12±1 Wochen nach letzter Dosierung oder bis zum Tod des Patienten, was immer zuerst auftrat..</p>	2 24
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Daten)	<p>Baseline-Patientencharakteristika sind zudem in Tabelle 4-31 in Abschnitt 4.3.2.3.2 dargestellt.</p> <p>Alter (Jahre):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 34,1 (12,2) • Median (min / max): 31,0 (15 / 77) <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männlich: 54 (53%) • Weiblich: 48 (47%) <p>Herkunft:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Asiatisch: 7 (7%) • Schwarz oder Afroamerikanisch: 5 (5%) • Weiß: 89 (87%) • Andere: 1 (1%) <p>Ethnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hispanisch oder lateinamerikanische Herkunft: 12 (12%) • Nicht-Hispanisch oder lateinamerikanische Herkunft: 90 (88%) <p>Größe (cm):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 171,7 (9,8) • Median (min / max): 171,0 (152 / 200) <p>Gewicht (kg):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 73,8 (21,2) • Median (min / max): 70,4 (45 / 168) <p>BMI (kg/m²):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 25,0 (6,0) • Median (min / max): 23,4 (15 / 46) <p>EKG:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Normal: 60 (59%) • Abnormal: 42 (41%) • Nicht durchgeführt: 0 (0%) <p>ECOG Performance Status:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0: 42 (41%) • 1: 60 (59%) <p>Pathologische Diagnose (HL):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 102 (100%) 	34f. 46 132ff. 166f.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>Zeit der Diagnose bis zur ersten Dosis (Monate):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 54,07 (40,13) • Median (min / max): 39,9 (11,8 / 219,7) <p>Stadium zur Anfangsdiagnose:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stadium I: 4 (4%) • Stadium II: 47 (46%) • Stadium III: 27 (26%) • Stadium IV: 20 (20%) • Unbekannt: 4 (4%) <p>Relativer Krankheitsstatus zur kürzlich erhaltenen Therapie (Rezidiv=bestes Ansprechen durch CR oder PR zur letzten vorangegangenen Therapie, Refraktär=bestes Ansprechen durch SD oder PD zur letzten vorangegangenen Therapie):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezidiv: 59 (58%) • Refraktär: 43 (42%) <p>Primäre refraktäre Erkrankung (kein CR oder Rezidiv in den letzten 3 Monaten der Erstlinientherapie):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 72 (71%) <p>Zeitspanne des letzten Rückfalls zur ersten Dosis (Monate) (59 Patienten; für Patienten mit rezidierten Krankheitsstatus hinsichtlich der letzten vorangegangenen Therapie):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 3,23 (3,91) • Median (min / max): 2,1 (0,2 / 28,5) <p>Baseline B-Symptomatik, welche zum 1. Zyklus am 1. Tag bestand:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamt: 35 (35%) • Fieber: 12 (12%) • Nachtschweiß: 28 (27%) • Gewichtsverlust >10%: 6 (6%) <p>Beteiligung des lymphatischen Knochenmarks (Baseline):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 8 (8%) <p>Summe der Querschnittsflächen von mehr als 6 der größten dominanten Knoten oder nodalen Massen) dominanter Knoten oder knotenartiger Massen je Untersucher (cm²):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 39,79 (51,12) • Median (min / max): 23,66 (1,5 / 276,0) <p>Summe der Querschnittsflächen von mehr als 6 der größten dominanten Knoten oder nodalen Massen) dominanter Knoten oder knotenartiger Massen je IRF (99 Patienten) (cm²):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 32,64 (37,06) • Median (min / max): 20,42 (1,8 / 224,1) <p>Jede vorangegangene Krebs-verwandte Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 67 (66%) <p>Anzahl der vorangegangenen tumorbedingten systemischen Therapieregime (beinhaltet Chemotherapie, welche für Stammzellmobilisation gegeben wird):</p>	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 4,0 (2,1) • Median (min / max): 3,5 (1 / 13) <p>Bestes Ansprechen erreicht mit dem kürzlich durchgeführten Therapieregime (vorangegangenes systemisches, tumorbedingtes Behandlungstherapieregime pre- oder nach ASCT, Stammzellmobilisation ausgeschlossen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • komplettes Ansprechen: 12 (12%) • teilweises Ansprechen: 35 (34%) • stabile Erkrankung: 23 (23%) • progressive Erkrankung: 26 (25%) • unbekannt / andere: 6 (6%) <p>Mediane PFS für das kürzlich angewandte Regime (Wochen, 95% KI):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 26,6 (19,0; 31,3) <p>Anzahl der vorangegangenen ASCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1: 91 (89%) • 2: 11 (11%) <p>Zeit zwischen Anfangsdiagnose HL und kürzlich durchgeführter ASCT, (Monate):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 24,0 (17,9) • Median (min / max): 17,9 (5 / 115) <p>Zeit zwischen kürzlich durchgeführter ASCT und Rezidivierung nach ASCT (Monate):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 12,9 (19,1) • Median (min / max): 6,7 (0 / 131) <p>Zeit zwischen kürzlich durchgeführter ASCT bis zur ersten Dosis (Monate):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mittelwert (SD): 30,1 (30,4) • Median (min / max): 19,0 (3 / 166) <p>Ausgeschlossene Patienten: 21 Patienten wurden nicht in die Studie aufgenommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 17 Patienten erfüllten nicht die notwendigen Einschlusskriterien • 4 Patienten erfüllten die Ausschlusskriterien 	
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	<p>Es fand keine Einteilung in Gruppen statt, da es sich um eine einarmige, nicht randomisierte Studie handelt.</p> <p>Eine site-to-site Adjustierung wurde in der Analyse der einarmigen Studie nicht durchgeführt.</p> <p>Es wurden keine multiplen Vergleiche geplant und keine Alpha-Adjustierung wurde benötigt, da nur ein primärer Endpunkt in der einarmigen Studie getestet wurde.</p>	41
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	<p>Es wurden die Studienergebnisse von allen 102 Patienten ausgewertet.</p> <p>ITT-Set: 102 Patienten</p> <p>mITT-Set: 102 Patienten</p>	50

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>Per-protocol-Set: 99 Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschluss von 3 Patienten, da sie keine messbare Erkrankungen bei Baseline Überprüfung gemäß IRF hatten <p>Pharmakokinetik-Analyse: Alle behandelten Patienten mit adäquater Medikamenten-Konzentrationsmessung in den Blutproben (bspw. ein oder mehr Pharmakokinetik-Parameter verfügbar).</p>	
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	<p>Die Ergebnisse der primären und sekundären Zielkriterien werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 detailliert dargestellt.</p> <p>Geschätzte Effektgröße:</p> <p>Etwa 100 Patienten wurden in die Studie eingeschrieben. Mit einer Stichprobengröße von 100 kann ein objektives Ansprechen (CR oder PR) von 29 Patienten (29%) erwartet werden, welches das Festlegen einer 95% (zweiseitigen) Konfidenz erlaubt, so dass die tatsächliche objektive Ansprechrates größer als 20% ist. Angenommen, die wahre objektive Ansprechrates wäre 35%, so würde die Studie ca. 90% statistische Stärke besitzen.</p> <p>Präzision: zweiseitiges 95% Konfidenzintervall</p>	3f. 43
18	Zusätzliche Analysen	<p>Analyse folgender Subgruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (12-17 Jahre, 18-64 Jahre und ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Baseline Gewicht (≤ 100kg, > 100kg) • vorangegangene Strahlentherapie (ja, nein) • ECOG Performance Status bei Baseline (0, 1) • Baseline B-Symptomatik (vorhanden, nicht vorhanden) • Anzahl der Behandlungen vor ASCT (≤ 2, > 2) • Anzahl der Behandlungen nach ASCT (0, ≥ 1) • Kategorisierte Zeit zwischen ASCT und Rezidiv nach ASCT (≤ 1 Jahr, > 1 Jahr) <p>Die Subgruppenanalysen identifizierten keine Gruppe von Patienten, die keine klinisch relevante Antitumor-Wirkung aufwies. Alle untersuchten Subgruppen wiesen eine konsistente ORR auf.</p>	42
19	Unerwünschte Wirkungen	<p>Während der Studiendauer traten folgende UE auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtzahl einzelner UE: 295 • Gesamtzahl einzelner schwerwiegender UE (SUE): 37 • UE: 100 (98%) • Maximale Schwerwiegende UE: <ul style="list-style-type: none"> • Grad 1: 11 (11%) • Grad 2: 33 (32%) • Grad 3: 41 (40%) • Grad 4: 14 (14%) • Grad 5: 1 (1%) • \geqGrad 3: 56 (55%) • Behandlungsassoziertes UE (treatment emergent event): 94 	351

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		(92%) <ul style="list-style-type: none"> • SUE: 25 (25%) • Behandlungsassozierte SUE (treatment emergent event): 14 (14%) • Behandlungsabbruch aufgrund UE: 20 (20%) • Median Anzahl für einzigartige UE pro Patient: 10,0 • Median Anzahl für einzigartige SUE pro Patient: 0,0 Die Sicherheit des Arzneimittels wird in den Abschnitt 4.3.2.3.3.1.7 und Abschnitt 4.3.2.3.3.1.8 detailliert dargestellt.	
Diskussion			
20	Interpretation (z.B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Gabe von Brentuximabvedotin 1,8 mg/kg alle 3 Wochen induziert ein Ansprechen bei 75% der Patienten und eine hohe Remissionsrate (34%), mit klinisch bedeutsamer Beständigkeit und kontrollierbaren unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit rezidivierenden oder refraktären Hodgkin-Lymphom. Kausale Zusammenhänge können nicht getroffen werden, da keine Vergleichsgruppe und Randomisierung angewendet wurden. Das Verzerrungspotential ist daher hoch.	7
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)		
22	Bewertung der Evidenz	Die Evidenz ist gering, da keine Randomisierung erfolgte und nicht gegen eine Vergleichstherapie geprüft werden konnte.	
a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al., 2004)			

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

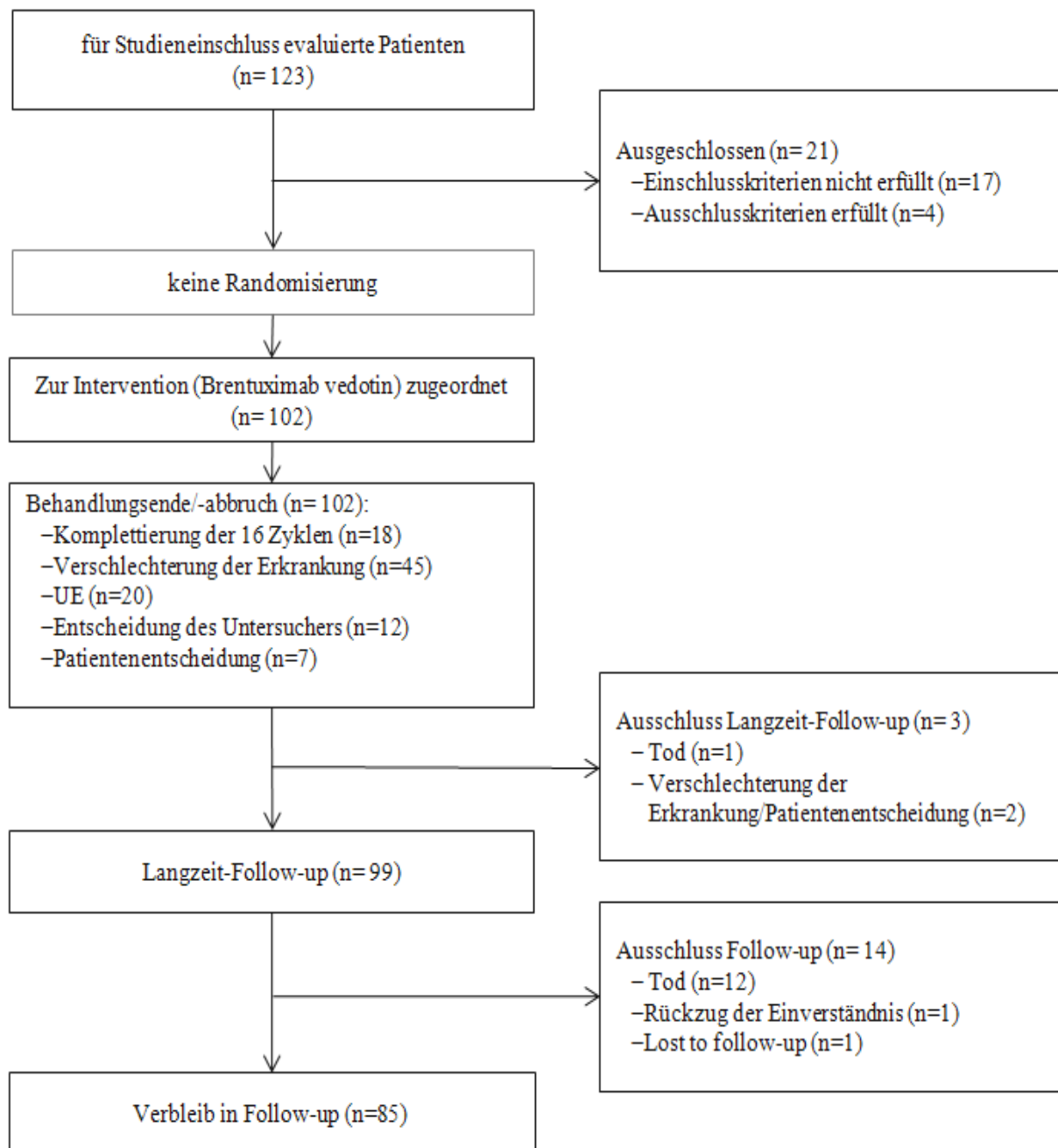


Abbildung 11: Patienten-Flow-Chart

Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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 4-146 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SG035-0003

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Studie: SG035-0003

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht SG035-0003: A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (HL).	Studie SG035-0003

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es erfolgte keine Randomisierung oder Zuteilung in Gruppen.

A

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einarmige Studie, daher erfolgte keine Zuteilung in Gruppen, welche eine zeitliche parallele Verfolgung zulassen.

A

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einarmige Studie, daher erfolgte keine Zuteilung in Gruppen.
Unterschiede zwischen Gruppen liegen nicht vor.

A

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offene Studie. Patienten waren nicht verblindet.

A

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Offene Studie, Behandler bzw. Weiterbehandler waren nicht verblindet.

A

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte

erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- intransparenter Patientenfluss*
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf weitere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR) gemäß IRF

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf weitere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Rate der kompletten Remission (CR) gemäß IRF

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten

entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- un plausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf weitere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß IRF**1. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“-)Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf weitere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben (EFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf weitere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Rückgangsrate B-Symptomatik

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf weitere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen

Das Verzerrungspotential für Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (UE, SUE, Studienabbruch aufgrund UE, Tod und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) wurde als gleich bewertet.

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es erfolgte keine Verblindung der Erhebung.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu

definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf weitere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

A

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:
