

Amendment



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

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

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Brentuximab Vedotin, nAWG

Dossierbewertung vom 17. Juni 2019

Datum des Amendments: 6. August 2019

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	5
3 Liste der verwendeten Quellen.....	6
4 Ergebnisse.....	6
4.1 Charakterisierung der Studienpopulation.....	6
4.1.1 Allgemeine Angaben	6
4.1.2 Studienmedikation und Begleitmedikation.....	7
4.1.3 Folgetherapien	9
4.2 Mortalität.....	10
4.3 Morbidität.....	11
4.3.1 Zeit bis zum Rezidiv	11
4.3.2 Rezidivfreies Überleben, Rezidivrate.....	13
4.3.3 EORTC QLQ-C30: Symptom-Skalen und Symptom-Items.....	14
4.4 Lebensqualität	17
4.5 Sicherheit.....	19
Referenzen	22

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Allgemeine Angaben zur zulassungskonformen Subgruppe der Studie ECHELON-1	6
Tabelle 2:	Exposition mit der Studienmedikation im Interventionsarm; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1	7
Tabelle 3:	Exposition mit der Studienmedikation im Kontrollarm; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1	8
Tabelle 4:	Alternative Erstlinientherapie; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1	8
Tabelle 5:	Häufigste Begleitmedikationen klassifiziert nach pharmakologischer Untergruppe des ATC-Systems der WHO; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1	9
Tabelle 6:	Folgetherapien; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1	9
Tabelle 7:	Gesamtüberleben; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1	10
Tabelle 8:	Zeit bis zum Rezidiv gemäß IRF; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1	12
Tabelle 9:	Rezidivfreies Überleben gemäß IRF; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1	13
Tabelle 10:	Symptom-Skalen und Symptom-Items des EORTC QLQ-C30; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1	15
Tabelle 11:	Skalen der Lebensqualität des EORTC QLQ-C30; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1	17
Tabelle 12:	UE des Schweregrades ≥ 3 klassifiziert nach SOC und PT mit Inzidenz $\geq 1\%$ in einem Studienarm; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1	19
Tabelle 13:	SUE des Schweregrades ≥ 3 klassifiziert nach SOC und PT mit Inzidenz $\geq 1\%$ in einem Studienarm; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1	20
Tabelle 14:	UE von besonderem Interesse; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1	21

Abkürzungsverzeichnis

A+AVD	Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin
ABVD	Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
BEACOPP	Bleomycin, Etoposid, Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison
CD30	Cluster of Differentiation 30
CR	Vollständige Remission
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30
EoT	Behandlungsende
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HL	Hodgkin-Lymphom
IPFP	International Prognostic Factor Project
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRF	Unabhängiges Prüfkomitee
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Squares
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 Hintergrund

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

Die Bewertung bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet von Brentuximab Vedotin und umfasst die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit bislang unbehandeltem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL) im Stadium IV in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie ECHELON-1 für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximab Vedotin in Kombination mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (A+AVD) im Vergleich zu Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin (ABVD) in der Behandlung therapienaiver Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre mit klassischem HL des Stadiums III oder IV. Für die Nutzenbewertung ist nur die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit Stadium IV relevant.

Die Nutzenbewertung wurde am 17. Juni 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 23. Juli 2019 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) reichte mit seiner Stellungnahme als Reaktion auf die in der Nutzenbewertung adressierten Unklarheiten und fehlenden Informationen weitere Daten zur bewertungsrelevanten Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit Stadium IV der Studie ECHELON-1 ein. Vor diesem Hintergrund hat der Unterausschuss Arzneimittel eine zusammenfassende Darstellung und Bewertung dieser Daten beauftragt.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden folgende am 8. Juli 2019 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Daten für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit Stadium IV der Studie ECHELON-1 dargestellt bzw. bewertet:

- Informationen zu Patientenfluss, Expositionsdauer, alternative Erstlinientherapien, Begleitmedikationen und Folgetherapien
- Stratifizierte Cox-Regressionsanalyse für das Gesamtüberleben
- Auswertungen zu den Endpunkten Zeit bis zum Rezidiv, Rezidivfreies Überleben und Rezidivrate
- Daten zum Hedges' g für die Analyse des EORTC QLQ-C30 im linearen gemischten Modell
- Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) des Schweregrades ≥ 3 nach Systemorganklasse und Preferred Term
- UE von besonderem Interesse:
 - SUE periphere Neuropathien
 - Neutropenie mit Infektionen

3 Liste der verwendeten Quellen

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 8. Juli 2019
- Herstellerdossier zu Brentuximab Vedotin
- Studienunterlagen und Zusatzanalysen zur Studie ECHELON-1 [1,2]

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung der Studienpopulation

4.1.1 Allgemeine Angaben

Tabelle 1: Allgemeine Angaben zur zulassungskonformen Subgruppe der Studie ECHELON-1

Studie ECHELON-1 Subgruppe Stadium IV ¹⁾	A+AVD n (%)	ABDV n (%)
Randomisiert	425 (100)	421 (100)
Per-Protokoll-Population ²⁾	417 (98)	414 (98)
Sicherheitspopulation	424 (99,8)	413 (98)
Abgeschlossene Behandlung gemäß Protokoll ³⁾	404 (95)	401 (95)
Abgeschlossene Erstlinientherapie ⁴⁾	392 (92)	395 (94)
Ausschließlich randomisiertes Therapieregimen	383 (90)	390 (93)
Mit alternativer Erstlinientherapie	9 (2)	5 (1)
Krankheitsprogression gemäß ärztlichem Studienpersonal oder Tod vor Beendigung der Erstlinientherapie	12 (3)	6 (1)
Beendigung der Studienmedikation	425 (100)	421 (100)
Maximale Zyklanzahl gemäß Protokoll erhalten	381 (90)	385 (91)
UE	13 (3)	14 (3)
Lost to Follow-up	1 (0,2)	1 (0,2)
Krankheitsprogression	13 (3)	5 (1)
Protokollverletzung	1 (0,2)	0
Unzureichendes Therapieansprechen	1 (0,2)	1 (0,2)
Widerruf durch Patient/Patientin	5 (1)	10 (2)
Andere	10 (2)	5 (1)
Teilnahme an PFS-Follow-up ⁵⁾	361 (85)	340 (81)
Teilnahme an OS-Follow-up ⁶⁾	83 (20)	99 (24)
Abbruch/Beendigung der Studie	50 (12)	71 (17)
Tod	14 (3)	26 (6)
Lost to Follow-up	10 (2)	13 (3)
Widerruf durch Patient/Patientin	20 (5)	27 (6)
Andere	6 (1)	5 (1)
Mediane OS-Beobachtungsdauer (Monate) [95%-KI]	27,8 [25,6; 28,3]	27,0 [25,2; 27,8]

¹⁾ Zulassungskonforme Population.

²⁾ Alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die den Einschlusskriterien entsprachen und keine wesentlichen Protokollverletzungen aufwiesen.

³⁾ Abgeschlossene Behandlung gemäß Protokoll definiert als abgeschlossene Erstlinientherapie oder Auftreten einer Krankheitsprogression laut ärztlichem Studienpersonal oder Tod vor Beendigung der Erstlinientherapie.

⁴⁾ Planmäßiger Abschluss der Erstlinientherapie definiert als Erhalt der geplanten Erstlinienbehandlung mit nicht mehr als 2 fehlenden Dosen A+AVD bzw. ABVD oder als Beendigung der alternativen antineoplastischen HL-Therapie nach Abbruch von A+AVD oder ABVD.

Abkürzungen: A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; HL: Hodgkin-Lymphom; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

4.1.2 Studienmedikation und Begleitmedikation

Studienmedikation

Tabelle 2: Exposition mit der Studienmedikation im Interventionsarm; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1

Studie ECHELON-1 Subgruppe Stadium IV	A+AVD N = 424 ¹⁾			
	Brentuximab	Doxorubicin	Vinblastin	Dacarbazin
Behandlungsdauer (Wochen)				
n	424	418	423	423
Median (min; max)	24,2 (2,0; 35,0)	24,6 (2,0; 35,0)	24,4 (2,0; 35,0)	24,6 (2,0; 35,0)
Mittelwert (SD)	23,5 (5,3)	24,1 (4,8)	23,9 (5,0)	24,1 (4,9)
Zyklusanzahl				
n	424	418	423	423
Median (min; max)	6,0 (1; 6)	6,0 (1; 6)	6,0 (1; 6)	6,0 (1; 6)
Mittelwert (SD)	5,5 (1,1)	5,7 (1,0)	5,6 (1,0)	5,7 (1,0)
Anzahl vollständig erhaltener Zyklen ²⁾ , n (%)				
1	4 (0,9)	4 (0,9)	5 (1)	4 (0,9)
2	16 (4)	11 (3)	10 (2)	10 (2)
3	16 (4)	6 (1)	9 (2)	8 (2)
4	20 (5)	13 (3)	14 (3)	10 (2)
5	28 (7)	13 (3)	19 (4)	13 (3)
6	328 (77)	361 (85)	355 (84)	367 (87)
Gesamtzahl erhaltener Dosen				
n	424	418	423	423
Median (min; max)	12,0 (1; 12)	12,0 (1; 12)	12,0 (1;12)	12,0 (1;12)
Mittelwert (SD)	10,9 (2,4)	11,3 (2,1)	11,2 (2,2)	11,3 (2,2)

¹⁾ Sicherheitspopulation der Subgruppe des Stadiums IV (zulassungskonforme Population).

²⁾ Maximale Anzahl an Zyklen, zu denen die Studiendosis vollständig (an Tag 1 und Tag 15) erhalten wurde.

Abkürzungen: A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; SD: Standardabweichung.

Tabelle 3: Exposition mit der Studienmedikation im Kontrollarm; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1

Studie ECHELON-1 Subgruppe Stadium IV	ABVD N = 413 ¹⁾			
	Bleomycin	Doxorubicin	Vinblastin	Dacarbazin
Behandlungsdauer (Wochen)				
n	413	405	413	413
Median (min; max)	24,0 (2,0; 39,1)	24,0 (2,0; 41,0)	24,0 (2,0; 41,0)	24,0 (2,0; 41,0)
Mittelwert (SD)	22,7 (5,3)	24,1 (4,2)	23,8 (4,6)	24,1 (4,2)
Zyklenanzahl				
n	413	405	413	413
Median (min; max)	6,0 (1; 6)	6,0 (1; 6)	6,0 (1; 6)	6,0 (1; 6)
Mittelwert (SD)	5,5 (1,1)	5,8 (0,8)	5,7 (1,0)	5,8 (0,9)
Anzahl vollständig erhaltener Zyklen ²⁾ , n (%)				
1	8 (2)	3 (0,7)	4 (0,97)	2 (0,5)
2	8 (2)	1 (0,2)	3 (0,7)	2 (0,5)
3	18 (4)	5 (1)	9 (2)	6 (1)
4	23 (6)	7 (2)	9 (2)	7 (2)
5	39 (9)	17 (4)	23 (6)	24 (6)
6	307 (74)	363 (88)	355 (86)	362 (88)
Gesamtzahl erhaltener Dosen				
n	413	405	413	413
Median (min; max)	12,0 (1; 12)	12,0 (1; 12)	12,0 (1; 12)	12,0 (1; 12)
Mittelwert (SD)	10,9 (2,4)	11,5 (1,8)	11,4 (2,0)	11,5 (1,8)

¹⁾ Sicherheitspopulation der Subgruppe des Stadiums IV (zulassungskonforme Population).

²⁾ Maximale Anzahl an Zyklen, zu denen die Studiendosis vollständig (an Tag 1 und Tag 15) erhalten wurde.

Abkürzungen: ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; SD: Standardabweichung.

Alternative Erstlinientherapie

Tabelle 4: Alternative Erstlinientherapie; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1

Studie ECHELON-1 Subgruppe Stadium IV	A+AVD N = 424 ¹⁾ n (%)	ABVD N = 413 ¹⁾ n (%)
Wechsel zu einer alternativen Erstlinientherapie	9 (2)	5 (1)
Art der alternativen Erstlinientherapie		
Chemotherapie	9 (2)	5 (1)
Gründe für den Wechsel zur alternativen Erstlinientherapie		
UE	8 (89)	0
Deauville-Score	1 (11)	2 (40)
Andere	0	3 (60)

¹⁾ Sicherheitspopulation der Subgruppe des Stadiums IV (zulassungskonforme Population).

Abkürzungen: A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Begleitmedikation

Tabelle 5: Häufigste Begleitmedikationen klassifiziert nach pharmakologischer Untergruppe des ATC-Systems der WHO; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1

Studie ECHELON-1 Subgruppe Stadium IV	A+AVD N = 424 ¹⁾ n (%)	ABDV N = 413 ¹⁾ n (%)
Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Begleitmedikation	423 (99,5)	411 (99,5)
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	363 (86)	361 (87)
Immunstimulanzien	350 (83)	247 (60)
Kortikosteroide	285 (67)	279 (68)
Antiinfektiva	262 (62)	240 (58)
Andere Analgetika und Antipyretika	243 (57)	245 (59)
Medikamente gegen Magengeschwür und gastroösophagealen Refluxerkrankung	242 (57)	218 (53)
Gichtmittel	181 (43)	185 (45)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	186 (44)	180 (44)
Laxantien	149 (35)	140 (34)
Andere Otologika	162 (38)	127 (31)
Propulsiva	136 (32)	125 (30)
Anxiolytika	136 (32)	124 (30)
Opioide	146 (34)	110 (27)
Beta-Lactam-Antibiotika, Penicilline	148 (35)	106 (26)

¹⁾ Sicherheitspopulation der Subgruppe des Stadiums IV (zulassungskonforme Population).

Abkürzungen: A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

4.1.3 Folgetherapien

Tabelle 6: Folgetherapien; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1

Studie ECHELON-1 Subgruppe Stadium IV	A+AVD N = 424 ¹⁾ n (%)	ABDV N = 413 ¹⁾ n (%)
Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Folgetherapie	86 (20)	100 (24)
<i>Häufigste Folgetherapien²⁾</i>		
Chemotherapie	45 (11)	69 (17)
Brentuximab Vedotin	3 (0,7)	27 (7)
Brentuximab Vedotin zur Erhaltungstherapie nach Transplantation	2 (0,5)	14 (3)
Cisplatin + Cytarabin + Dexamethason	12 (3)	7 (2)
Carboplatin + Etoposid + Ifosfamid	5 (1)	12 (3)
Cisplatin + Cytarabin + Etoposid + Methylprednisolon	6 (1)	6 (1)

Studie ECHELON-1 Subgruppe Stadium IV	A+AVD N = 424¹⁾ n (%)	ABVD N = 413¹⁾ n (%)
Brentuximab Vedotin + Bendamustin	1 (0,2)	9 (2)
Strahlentherapie	39 (9)	32 (8)
Hochdosischemotherapie plus Transplantation	29 (7)	37 (9)
Autologe SZT	4 (0,9)	7 (2)
Carmustin + Etoposid + Cytarabin + Melphalan+ Autologe SZT	3 (0,7)	5 (1)
SZT	0	4 (0,97)
Immuntherapie	8 (2)	11 (3)
Nivolumab	7 (2)	10 (2)
Patientinnen und Patienten mit ≥ 2 Folgetherapie	34 (8)	52 (13)
<i>Häufigste zweite Folgetherapie</i>		
Chemotherapie	13 (3)	29 (7)
Brentuximab Vedotin	0	9 (2)
Brentuximab Vedotin + Bendamustin	0	4 (0,97)
Hochdosischemotherapie plus Transplantation	13 (3)	19 (5)
Carmustin + Etoposid + Cytarabin + Melphalan + Autologe SZT	3 (0,7)	4 (0,97)
Strahlentherapie	4 (0,9)	2 (0,5)

¹⁾ Sicherheitspopulation der Subgruppe des Stadiums IV (zulassungskonforme Population).

²⁾ Beinhaltet alle Folgetherapien.

Abkürzungen: A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; SZT: Stammzelltransplantation.

Informationen zur Art der ersten Folgetherapie liegen nicht separat vor.

4.2 Mortalität

Tabelle 7: Gesamtüberleben; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1

Studie ECHELON-1 Subgruppe Stadium IV	A+AVD (N = 425¹⁾) vs. ABVD (N = 421¹⁾)
Gesamtüberleben²⁾	
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ³⁾ (unstratifizierte Analyse)	0,51 [0,27; 0,97]; 0,037
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾ (stratifizierte Analyse)	0,52 [0,27; 0,995]; 0,044

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

²⁾ OS-Interimsanalyse: Datenschnitt 20.04.2017.

³⁾ Hazard Ratio (A+AVD vs. ABVD) und 95%-KI basierend auf unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell; p-Wert basierend auf unstratifiziertem Log-Rank-Test.

⁴⁾ Hazard Ratio (A+AVD vs. ABVD) und 95%-KI basierend auf Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Region und Anzahl der IPFP-Risikofaktoren; p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test.

Abkürzungen: A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; IPFP: International Prognostic Factor Project; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben.

4.3 Morbidität

4.3.1 Zeit bis zum Rezidiv

Das Auftreten von Rezidiven ist im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant.

Der pU legte mit der Stellungnahme Daten zum Endpunkt Zeit bis zum Rezidiv vor. Der Endpunkt bezieht sich auf Patientinnen und Patienten, die nach Ende der Erstlinientherapie eine CR aufwiesen. Die Beurteilung des Tumorstatus erfolgte durch das IRF. Als Ereignisse gingen Rezidive nach Ende der Erstlinientherapie in die Auswertung ein. Todesfälle stellten kein Ereignis dar, sondern wurden zensiert.

Der Endpunkt Zeit bis zum Rezidiv stellt im Vergleich zu dem in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellten Endpunkt Dauer der vollständigen Remission einen alternativen Vorschlag des pU dar, um das Auftreten von Rezidiven zu operationalisieren. Die Dauer der vollständigen Remission war als Zeit ab der ersten Dokumentation einer CR bis zum Rezidiv bei Patientinnen und Patienten mit CR definiert. Im Gegensatz zum Endpunkt Zeit bis zum Rezidiv wurden in der Analyse zur Dauer der vollständigen Remission nicht nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die nach Abschluss der Erstlinientherapie eine CR aufwiesen, sondern auch Patientinnen und Patienten, bei denen bei der Interims-PET eine CR dokumentiert wurde. Somit konnten im Endpunkt Dauer der vollständigen Remission auch Rezidive vor Abschluss der Erstlinientherapie erfasst werden.

Die Patientinnen und Patienten mit CR am Ende der Erstlinientherapie werden als die geeignetere Bezugspopulation zur Bewertung des Auftretens von Rezidiven angesehen. Hinsichtlich der Aussagesicherheit des Ergebnisses ist zu beachten, dass aufgrund des Bezugs auf Patientinnen und Patienten mit CR nach Ende der Erstlinientherapie ein Bruch der Randomisierung erfolgte.

Es ist unklar, ob in der Bezugspopulation der Patientinnen und Patienten, die nach Ende der Erstlinientherapie eine CR aufwiesen ($n = 588$), tatsächlich Todesfälle aufgetreten sind, für die zensiert wurde. Als Zensierungsgrund wurde ausschließlich „kein dokumentiertes Rezidiv“ angegeben. Differenzierte Angaben zum Überlebensstatus der Zensierten (lebende Personen ohne dokumentiertes Rezidiv oder Verstorbene ohne dokumentiertes Rezidiv) liegen nicht vor. Basierend auf den Ergebnissen des rezidivfreien Überlebens (siehe unten) wurden in der Population der Patientinnen und Patienten, die eine CR zum Zeitpunkt der Interims-PET oder nach Ende der Erstlinientherapie ($n = 662$) aufwiesen, insgesamt 3 Todesfälle in der Interventionsgruppe und 9 in der Kontrollgruppe dokumentiert. Für den Endpunkt Zeit bis zum Rezidiv können demnach 0 bis 3 zensierte Todesfälle in der Interventionsgruppe und 0 bis 9 zensierte Todesfälle in der Kontrollgruppe aufgetreten sein. Das Verzerrungspotential durch informative Zensierung wird als eher gering eingeschätzt.

Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse sowie die Ereignisraten der Rezidive mit dem relativen Risiko sind in Tabelle 8 abgebildet.

Tabelle 8: Zeit bis zum Rezidiv gemäß IRF; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1

Studie ECHELON Subgruppe Stadium IV	A+AVD N = 298 ¹⁾	ABVD N = 290 ¹⁾
Beobachtungsdauer, Monate²⁾		
Median [95%-KI] ³⁾	18,4 [17,71; 18,73]	18,6 [18,33; 18,89]
Zeit bis zum Rezidiv²⁾		
Patientinnen und Patienten mit Rezidiv, n (%)	18 (6)	30 (10)
Zensiert, n (%)	280 (94)	260 (90)
Kein dokumentiertes Rezidiv	280 (94)	260 (90)
Überlebenszeit, Monate		
Median [95%-KI] min; max	n.e. [n.e.; n.e.] 0,0 ⁴⁾ ; 41,5 ⁴⁾	n.e. [n.e.; n.e.] 0,0 ⁴⁾ ; 37,5 ⁴⁾
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾	0,55 [0,31; 0,998]; 0,046	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾	0,58 [0,33; 1,02]; 0,057	

¹⁾ Anteil der Patientinnen und Patienten der Subgruppe des Stadiums IV, die nach Ende der Erstlinientherapie eine CR aufwiesen.

²⁾ Datenschnitt 20.04.2017.

³⁾ Die mediane Beobachtungsdauer wurde mittels Kaplan-Meier-Methode durch Tausch von Ereignis und Zensierung bestimmt.

⁴⁾ Zensierte Beobachtung.

⁵⁾ Hazard Ratio (A+AVD vs. ABVD) und 95%-KI basierend auf Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Region und Anzahl der IPFP-Risikofaktoren; p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test.

⁶⁾ Eigene Berechnung; p-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test.

Abkürzungen: A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; CR: Vollständige Remission; IPFP: International Prognostic Factor Project; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee; KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht.

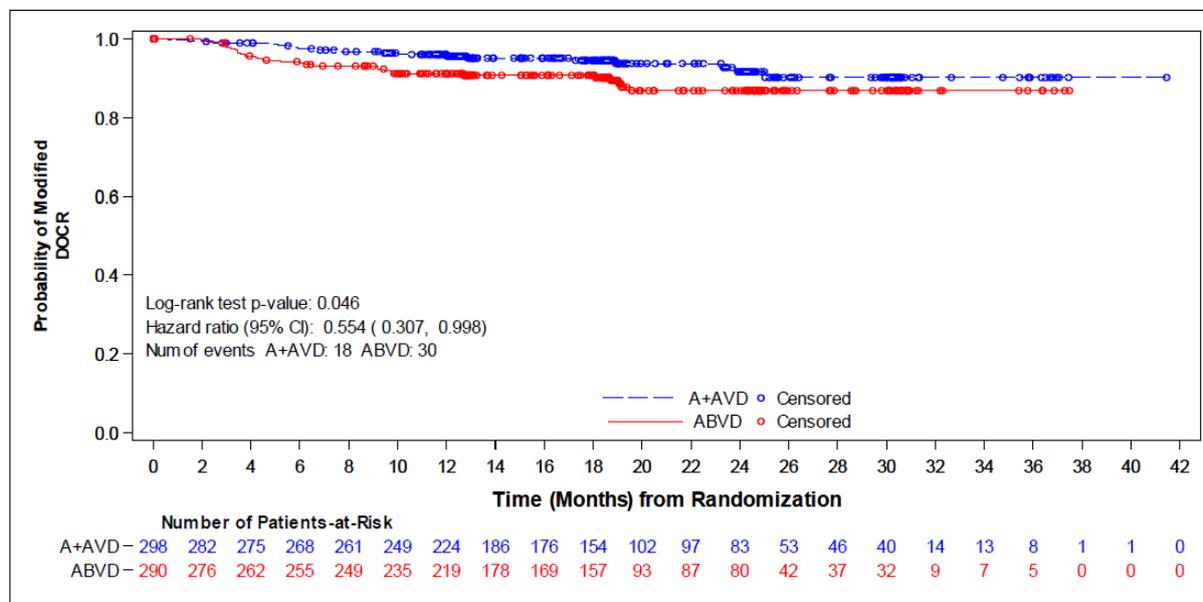


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Rezidiv bei Patientinnen und Patienten der Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1, die nach Ende der Erstlinientherapie eine CR aufwiesen

4.3.2 Rezidivfreies Überleben, Rezidivrate

Der pU legte mit der Stellungnahme Daten zum rezidivfreien Überleben vor. Das rezidivfreie Überleben wurde definiert als die Zeit vom Erreichen einer CR bis zum Rezidiv oder Tod jeglicher Ursache bei Patientinnen und Patienten mit CR.

Analog zum Endpunkt Dauer des vollständigen Ansprechens wurden für die Analyse des rezidivfreien Überlebens nicht nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die nach Abschluss der Erstlinientherapie eine CR aufwiesen, sondern auch Personen, bei denen zum Zeitpunkt der Interims-PET eine CR dokumentiert wurde. Dadurch konnten auch Rezidive, die vor Abschluss der Therapie auftraten, in dem Endpunkt erfasst werden. Daher wird die Operationalisierung kritisch gesehen und die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden nur ergänzend abgebildet (Tabelle 9). Neben der Ereigniszeitanalyse des kombinierten Endpunktes präsentiert der pU eine dichotome Auswertung zum Auftreten von Rezidiven und Todesfällen in Form des relativen Risikos („Rezidivrate“). Aufgrund des Bezugs auf Patientinnen und Patienten mit CR erfolgte die Analyse des Endpunktes nicht in der randomisierten Population, wodurch die Aussagesicherheit des Ergebnisses eingeschränkt ist.

Tabelle 9: Rezidivfreies Überleben gemäß IRF; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1

Studie ECHELON Subgruppe Stadium IV	A+AVD N = 335 ¹⁾	ABVD N = 327 ¹⁾
Beobachtungsdauer, Monate²⁾		
Median [95%-KI] ³⁾	22,7 [21,2; 23,0]	23,0 [22,7; 23,2]
Rezidivfreies Überleben²⁾		
Patientinnen und Patienten mit Ereignis, n (%)	40 (12)	60 (18)
Rezidiv	37 (11)	51 (16)
Tod	3 (0,9)	9 (3)
Zensiert, n (%)	295 (88)	267 (82)
Kein dokumentiertes Rezidiv oder Tod	295 (88)	267 (82)
Überlebenszeit, Monate		
Median [95%-KI]	n.e. [n.e.; n.e.]	n.e. [n.e.; n.e.]
min; max	0,0 ⁴⁾ ; 46,3 ⁴⁾	0,0 ⁴⁾ ; 42,0 ⁴⁾
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾	0,64 [0,43; 0,96]; 0,031	
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾	0,65 [0,45; 0,94]; 0,021	

¹⁾ Anteil der Patientinnen und Patienten mit CR der Subgruppe des Stadiums IV.

²⁾ Datenschnitt 20.04.2017.

³⁾ Die mediane Beobachtungsdauer wurde mittels Kaplan-Meier-Methode durch Tausch von Ereignis und Zensierung bestimmt.

⁴⁾ Zensierte Beobachtung.

⁵⁾ Hazard Ratio (A+AVD vs. ABVD) und 95%-KI basierend auf Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Region und Anzahl der IPFP-Risikofaktoren; p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test.

⁶⁾ P-Wert basierend auf Chi-Quadrat-Test.

Abkürzungen: A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; CR: Vollständige Remission; IPFP: International Prognostic Factor Project; IRF: Unabhängiges Prüfkomitee; KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht.

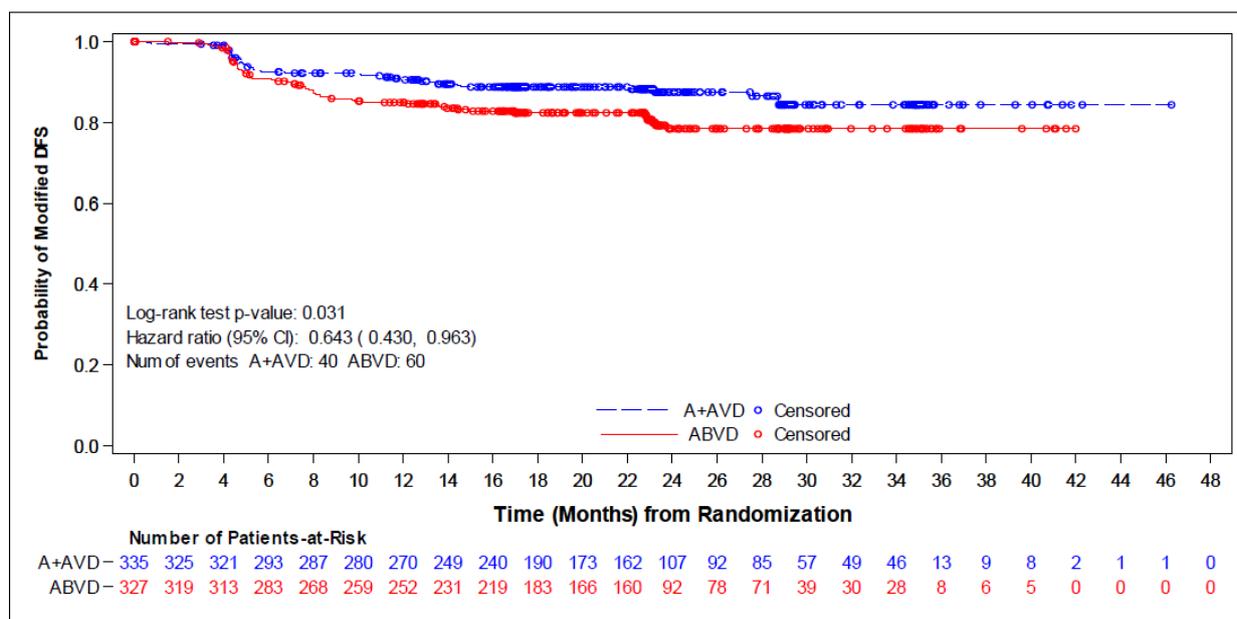


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Rezidivfreien Überlebens bei Patientinnen und Patienten der Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1, die eine CR zum Zeitpunkt der Interims-PET oder nach Ende der Erstlinientherapie aufwiesen

4.3.3 EORTC QLQ-C30: Symptom-Skalen und Symptom-Items

Der pU reichte mit seiner Stellungnahme Auswertungen zu Hedges' g für die Analysen der EORTC-QLQ-C30-Daten nach. Dabei unterscheidet sich das Analysemodell, welches für die nachgereichten Auswertungen verwendet wurde, von dem Modell, mit dem für das Dossier die Daten analysiert wurden und auf welches sich die Ergebnisse in der Nutzenbewertung bezogen.

Die Daten des EORTC QLQ-C30 wurden mit einem linearen Mixed-Effects-Modell mit wiederholten Messungen analysiert und die Least Squares (LS) Mean Difference geschätzt. Während für das Dossier die Daten zum Zyklus 2, 3, 4, 5 und 6, zu EoT und den jeweiligen Visiten nach EoT in das Modell gingen, wurden für die nachgereichten Auswertungen nur die Daten zum EoT und 9 Monate nach EoT berücksichtigt.

Die Ergebnisse der LS Mean Differences basierend auf dem Analysemodell unter Berücksichtigung der Werte zu EoT und 9 Monate nach EoT sind für die Symptom-Skalen und Symptom-Items in nachfolgender Tabelle dargestellt. Bei statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen wird das Hedges' g zur Einschätzung der klinischen Relevanz des Unterschiedes abgebildet.

Tabelle 10: Symptom-Skalen und Symptom-Items des EORTC QLQ-C30; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1

Studie ECHELON-1 Subgruppe Stadium IV	A+AVD N = 425 ¹⁾	ABVD N = 421 ¹⁾	Mittelwertdifferenz ²⁾ [95%-KI]; p-Wert
EORTC QLQ-C30 – Skala Fatigue³⁾			
<i>Baseline</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	414 (97,4) 38,34 (27,27)	412 (97,9) 38,97 (27,53)	--
<i>Veränderung zu Baseline bei EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	366 (87,1) -8,12 (30,76)	361 (87,6) -14,42 (27,41)	6,18 [2,99; 9,37]; < 0,001 Hedges' g: 0,28 [0,14; 0,43]
<i>Veränderung zu Baseline nach 9 Monaten nach EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	295 (71,1) -20,00 (29,22)	289 (71,5) -19,17 (28,79)	-0,68 [-3,84; 2,47]; 0,670
EORTC QLQ-C30 – Skala Schmerz³⁾			
<i>Baseline</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	414 (97,4) 27,42 (29,21)	412 (97,9) 25,61 (28,65)	--
<i>Veränderung zu Baseline bei EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	366 (87,1) -8,56 (29,68)	361 (87,6) -12,28 (28,55)	5,02 [2,05; 7,99]; < 0,001 Hedges' g: 0,25 [0,10; 0,39]
<i>Veränderung zu Baseline nach 9 Monaten nach EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	295 (71,1) -14,86 (29,10)	289 (71,5) -13,03 (28,79)	-0,77 [-3,80; 2,26]; 0,619
EORTC QLQ-C30 – Skala Übelkeit und Erbrechen³⁾			
<i>Baseline</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	414 (97,4) 7,05 (15,01)	412 (97,9) 8,05 (16,75)	--
<i>Veränderung zu Baseline bei EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	366 (87,1) -1,64 (17,76)	361 (87,6) -4,11 (17,42)	1,72 [0,10; 3,34]; 0,037 Hedges' g: 0,16 [0,01; 0,30]
<i>Veränderung zu Baseline nach 9 Monaten nach EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	295 (71,1) -4,07 (14,95)	289 (71,5) -4,67 (17,90)	-0,43 [-2,07; 1,22]; 0,610
EORTC QLQ-C30 – Item Dyspnoe³⁾			
<i>Baseline</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	414 (97,4) 19,81 (26,44)	411 (98,6) 20,68 (26,38)	--
<i>Veränderung zu Baseline bei EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	366 (87,1) -5,83 (30,46)	360 (87,4) -4,54 (30,69)	-2,29 [-5,43; 0,86]; 0,154
<i>Veränderung zu Baseline nach 9 Monaten nach EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	294 (70,8) -10,66 (27,67)	288 (71,3) -10,07 (28,70)	-2,34 [-5,07; 0,39]; 0,093

Studie ECHELON-1 Subgruppe Stadium IV	A+AVD N = 425 ¹⁾	ABVD N = 421 ¹⁾	Mittelwertdifferenz ²⁾ [95%-KI]; p-Wert
EORTC QLQ-C30 – Item Appetitverlust³⁾			
<i>Baseline</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	414 (97,4) 25,76 (30,63)	411 (98,6) 24,90 (30,52)	--
<i>Veränderung zu Baseline bei EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	365 (86,9) -14,98 (29,67)	361 (87,6) -15,24 (32,94)	1,47 [-1,32; 4,26]; 0,303
<i>Veränderung zu Baseline nach 9 Monaten nach EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	295 (71,1) -18,31 (29,80)	289 (71,5) -17,76 (30,93)	-0,54 [-2,97; 1,89]; 0,660
EORTC QLQ-C30 – Item Schlaflosigkeit³⁾			
<i>Baseline</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	414 (97,4) 34,70 (33,06)	412 (97,9) 36,49 (33,67)	--
<i>Veränderung zu Baseline bei EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	366 (87,1) -12,93 (36,55)	361 (87,6) -18,19 (36,07)	4,20 [0,55; 7,86]; 0,024 Hedges' g: 0,17 [0,02; 0,31]
<i>Veränderung zu Baseline nach 9 Monaten nach EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	294 (70,8) -19,05 (32,82)	289 (71,5) -17,99 (34,46)	-1,83 [5,42; 1,76]; 0,317
EORTC QLQ-C30 – Item Obstipation³⁾			
<i>Baseline</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	412 (96,9) 12,62 (23,31)	411 (98,6) 13,95 (24,42)	--
<i>Veränderung zu Baseline bei EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	364 (86,7) -4,30 (28,04)	361 (87,6) -4,80 (25,85)	0,16 [-2,58; 2,90]; 0,911
<i>Veränderung zu Baseline nach 9 Monaten nach EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	293 (70,6) -7,05 (24,74)	289 (71,5) -7,38 (25,45)	-1,07 [-3,39; 1,25]; 0,365
EORTC QLQ-C30 – Item Diarrhö³⁾			
<i>Baseline</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	412 (96,9) 7,69 (18,39)	411 (98,6) 6,33 (15,72)	--
<i>Veränderung zu Baseline bei EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	363 (86,4) -2,85 (21,77)	359 (87,1) 0,00 (20,70)	-2,09 [-4,26; 0,08]; 0,059
<i>Veränderung zu Baseline nach 9 Monaten nach EoT</i> n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	292 (70,4) -3,54 (20,47)	288 (71,3) -0,12 (19,58)	-2,98 [-5,23; -0,74]; 0,009 Hedges' g: -0,22 [-0,38; -0,05]

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

²⁾ LS Mean Difference basierend auf gemischtem linearem Modell mit wiederholten Messungen (unabhängige Variablen (feste Effekte): Behandlungsgruppe, Studienvsite, Interaktionsterm zwischen Behandlungsgruppe und Studienvsite, Baseline-

Wert, Interaktionsterm zwischen Baseline-Wert und Studienvsiste und die Stratifizierungsfaktoren Berücksichtigung der Region und IPFP-Risikofaktorenanzahl). Nur Messwerte zu EoT und 9 Monate nach EoT im Modell berücksichtigt.

³⁾ Datenschnitt 20.04.2017; Skala: 0–100. Höhere Werte auf den Symptom-Skalen bzw. den einzelnen Symptom-Items bedeuten schwerere Symptomatik.

⁴⁾ Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung (Rücklaufquote des Fragebogens) bezogen auf noch lebende Patientinnen und Patienten der ITT-Population der Subgruppe des Stadiums IV.

Abkürzungen: A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EoT: Behandlungsende; IPFP: International Prognostic Factor Project; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; SD: Standardabweichung.

In Tabelle 11 sind für die Skalen der Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 die Ergebnisse des linearen Mixed-Effects-Modell unter Berücksichtigung der Werte zu EoT und 9 Monate nach EoT dargestellt, wobei bei statistischer Signifikanz der Gruppenunterschiede zusätzlich das Hedges' g angegeben ist.

4.4 Lebensqualität

Tabelle 11: Skalen der Lebensqualität des EORTC QLQ-C30; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1

Studie ECHELON-1 Subgruppe Stadium IV	A+AVD N = 425 ¹⁾	ABVD N = 421 ¹⁾	Mittelwertdifferenz ²⁾ [95%-KI]; p-Wert
EORTC QLQ-C30 – Globale Skala allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität³⁾			
Baseline n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	412 (96,9) 63,03 (22,38)	412 (97,9) 61,83 (23,30)	--
Veränderung zu Baseline bei EoT n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	363 (86,4) 5,92 (24,05)	359 (87,1) 10,40 (23,70)	-4,43 [-7,01; -1,85]; < 0,001 Hedges' g: -0,25 [-0,40; -0,11]
Veränderung zu Baseline nach 9 Monaten nach EoT n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	292 (70,4) 16,24 (22,86)	289 (71,5) 14,62 (23,13)	1,75 [-0,90; 4,40]; 0,196
EORTC QLQ-C30 – Skala physische Funktion³⁾			
Baseline n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	414 (97,4) 82,41 (19,47)	412 (97,9) 81,79 (19,94)	--
Veränderung zu Baseline bei EoT n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	366 (87,1) -1,72 (22,59)	361 (87,6) 5,44 (20,56)	-6,59 [-9,05; -4,12]; < 0,001 Hedges' g: -0,39 [-0,54; -0,24]
Veränderung zu Baseline nach 9 Monaten nach EoT n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	295 (71,1) 7,45 (20,12)	289 (71,5) 9,08 (19,60)	-0,99 [-3,13; 1,15]; 0,363

Studie ECHELON-1 Subgruppe Stadium IV	A+AVD N = 425 ¹⁾	ABVD N = 421 ¹⁾	Mittelwertdifferenz ²⁾ [95%-KI]; p-Wert
EORTC QLQ-C30 – Skala Rollenfunktion³⁾			
Baseline n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	414 (97,4) 71,14 (31,20)	412 (97,9) 71,80 (30,52)	--
Veränderung zu Baseline bei EoT n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	366 (87,1) 1,96 (34,65)	361 (87,6) 10,34 (32,29)	-9,09 [-12,71; -5,47]; < 0,001 Hedges' g: -0,37 [-0,51; -0,22]
Veränderung zu Baseline nach 9 Monaten nach EoT n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	295 (71,1) 16,16 (32,48)	289 (71,5) 14,71 (32,16)	0,48 [-2,73; 3,69]; 0,770
EORTC QLQ-C30 – Skala emotionale Funktion³⁾			
Baseline n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	412 (96,9) 74,95 (23,22)	412 (97,9) 76,48 (21,05)	--
Veränderung zu Baseline bei EoT n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	364 (86,7) 7,32 (22,02)	359 (87,1) 7,61 (19,51)	-1,44 [-3,95; 1,06]; 0,259
Veränderung zu Baseline nach 9 Monaten nach EoT n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	292 (70,4) 13,00 (23,53)	288 (71,3) 8,36 (21,30)	2,31 [-0,52; 5,15]; 0,110
EORTC QLQ-C30 – Skala kognitive Funktion³⁾			
Baseline n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	412 (96,9) 86,33 (19,67)	412 (97,9) 87,30 (20,28)	--
Veränderung zu Baseline bei EoT n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	364 (86,7) -1,51 (21,03)	359 (87,1) -1,02 (20,60)	-0,91 [-3,48; 1,65]; 0,485
Veränderung zu Baseline nach 9 Monaten nach EoT n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	292 (70,4) 2,91 (19,59)	289 (71,5) -0,40 (21,04)	3,06 [0,39; 5,73]; 0,025 Hedges' g: 0,19 [0,02; 0,35]
EORTC QLQ-C30 – Skala soziale Funktion³⁾			
Baseline n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	412 (96,9) 75,16 (27,67)	411 (97,6) 75,95 (27,78)	--
Veränderung zu Baseline bei EoT n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	363 (86,4) -0,37 (30,24)	358 (86,9) 6,89 (29,13)	-8,50 [-11,96; -5,03]; < 0,001 Hedges' g: -0,36 [-0,51; -0,21]
Veränderung zu Baseline nach 9 Monaten nach EoT n (%) ⁴⁾ Mittelwert (SD)	292 (70,4) 11,76 (27,05)	287 (71,0) 10,80 (29,88)	0,10 [-3,16; 3,36]; 0,952

⁵⁾ ITT-Population der Subgruppe des Stadiums IV (zulassungskonforme Population).

⁶⁾ LS Difference basierend auf gemischtem linearem Modell mit wiederholten Messungen (unabhängige Variablen (feste Effekte): Behandlungsgruppe, Studienvsite, Interaktionsterm zwischen Behandlungsgruppe und Studienvsite, Baseline-Wert,

Interaktionsterm zwischen Baseline-Wert und Studienvisite und die Stratifizierungsfaktoren Region und IPFP-Risikofaktorenanzahl). Nur Messwerte zu EoT und 9 Monate nach EoT im Modell berücksichtigt.

⁷⁾ Datenschnitt 20.04.2017; Skala: 0–100. Höhere Werte der Skalen bedeuten eine bessere Lebensqualität.

⁸⁾ Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung (Rücklaufquote des Fragebogens) bezogen auf lebende Patientinnen und Patienten der ITT-Population der Subgruppe des Stadiums IV.

Abkürzungen: A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30; EoT: Behandlungsende; IPFP: International Prognostic Factor Project; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; SD: Standardabweichung.

4.5 Sicherheit

Der pU hat mit seiner Stellungnahme klargelegt, dass in den Sicherheitsanalysen alle UE berücksichtigt wurden, die bis 30 Tage nach Beendigung der randomisierten Behandlung und/oder 30 Tage nach Beendigung einer alternativen Erstlinientherapie aufgetreten sind.

Nachfolgend sind die nachgereichten Daten zu den UE und SUE des Schweregrades ≥ 3 klassifiziert nach Systemorganklasse und Preferred Term abgebildet (Tabelle 12 und Tabelle 13).

Tabelle 12: UE des Schweregrades ≥ 3 klassifiziert nach SOC und PT mit Inzidenz $\geq 1\%$ in einem Studienarm; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	A+AVD N = 424 ¹⁾ n (%)	ABVD N = 413 ¹⁾ n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ²⁾
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	279 (66)	197 (48)	1,38 [1,22; 1,56]; < 0,0001
Neutropenie	239 (56)	169 (41)	1,38 [1,19; 1,59]; < 0,0001
Febrile Neutropenie	80 (19)	35 (8)	2,23 [1,53; 3,23]; < 0,0001
Anämie	38 (9)	17 (4)	2,18 [1,25; 3,80]; 0,0047
Leukopenie	18 (4)	12 (3)	1,46 [0,71; 3,00]; 0,2992
Untersuchungen	85 (20)	52 (13)	1,59 [1,16; 2,19]; 0,0036
Neutrophilenzahl erniedrigt	52 (12)	39 (9)	1,30 [0,88; 1,92]; 0,1904
Leukozytenzahl erniedrigt	17 (4)	12 (3)	1,38 [0,67; 2,85]; 0,3829
Alanin-Aminotransferase erhöht	13 (3)	1 (0,2)	12,66 [1,66; 96,35]; 0,0015
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	72 (17)	44 (11)	1,59 [1,12; 2,26]; 0,0081
Pneumonie	9 (2)	12 (3)	0,73 [0,31; 1,72]; 0,4693
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	64 (15)	20 (5)	3,12 [1,92; 5,06]; < 0,0001
Erbrechen	14 (3)	4 (0,97)	3,41 [1,13; 10,27]; 0,0201
Diarrhoe	13 (3)	3 (0,7)	4,22 [1,21; 14,7]; 0,0135
Bauchschmerzen	11 (3)	3 (0,7)	3,57 [1,00; 12,71]; 0,0353
Nausea	10 (2)	4 (0,97)	2,44 [0,77; 7,70]; 0,1172
Erkrankungen des Nervensystems	47 (11)	18 (4)	2,54 [1,50; 4,30]; 0,0003
Periphere sensorische Neuropathie	22 (5)	2 (0,5)	10,71 [2,54; 45,27]; 0,00005
Periphere Neuropathie	11 (3)	5 (1)	2,14 [0,75; 6,11]; 0,1442
Periphere motorische Neuropathie	10 (2)	0	n.b.; 0,0021 ³⁾

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	A+AVD N = 424 ¹⁾ n (%)	ABVD N = 413 ¹⁾ n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ²⁾
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	31 (7)	18 (4)	1,68 [0,95; 2,95]; 0,0690
Pyrexie	14 (3)	10 (2)	1,36 [0,61; 3,04]; 0,4456
Fatigue	11 (3)	3 (0,7)	3,57 [1,00; 12,71]; 0,0353
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	24 (6)	25 (6)	0,94 [0,54; 1,61]; 0,8088
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	24 (6)	12 (3)	1,95 [0,99; 3,84]; 0,0497
Gefäßerkrankungen	14 (3)	7 (2)	1,95 [0,79; 4,78]; 0,1375
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	14 (3)	2 (0,5)	6,82 [1,56; 29,8]; 0,0029
Psychiatrische Erkrankungen	10 (2)	2 (0,5)	4,87 [1,07; 22,1]; 0,0227

¹⁾ Sicherheitspopulation der Subgruppe des Stadiums IV (zulassungskonforme Population).

²⁾ P-Wert basierend auf Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test (Quelle: Stellungnahme des pU bzw. eigene Berechnungen).

³⁾ Fishers Exact Test.

Abkürzungen: A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b.: nicht berechenbar; PT: Preferred Term; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOC: Systemorganklasse; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Tabelle 13: SUE des Schweregrades ≥ 3 klassifiziert nach SOC und PT mit Inzidenz ≥ 1 % in einem Studienarm; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHOLON-1

MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	A+AVD N = 424 ¹⁾ n (%)	ABVD N = 413 ¹⁾ n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ²⁾
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	84 (20)	32 (8)	2,56 [1,74; 3,75]; < 0,0001
Febrile Neutropenie	71 (17)	29 (7)	2,39 [1,58; 3,59]; < 0,0001
Neutropenie	14 (3)	2 (0,5)	6,82 [1,56; 29,8]; 0,0029
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	53 (13)	36 (9)	1,43 [0,96; 2,14]; 0,0761
Pneumonie	8 (2)	10 (2)	0,78 [0,31; 1,96]; 0,5943
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	26 (6)	9 (2)	2,81 [1,34; 5,93]; 0,0043
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	14 (3)	15 (4)	0,91 [0,44; 1,86]; 0,7942
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (2)	10 (2)	0,97 [0,41; 2,32]; 0,9526

¹⁾ Sicherheitspopulation der Subgruppe des Stadiums IV (zulassungskonforme Population).

²⁾ P-Wert basierend auf Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test (Quelle: Stellungnahme des pU).

Abkürzungen: A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

UE von besonderem Interesse

Mit der Stellungnahme reichte der pU weitere Daten zu UE von besonderem Interesse (SUE periphere Neuopathie und Neutropenie des Schweregrades 3 oder 4 mit Infektion) nach.

Tabelle 14: UE von besonderem Interesse; Subgruppe des Stadiums IV der Studie ECHELON-1

Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 UE von besonderem Interesse	A+AVD N = 424 ¹⁾ n (%)	ABVD N = 413 ¹⁾ n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert
Periphere Neuopathien			
SUE periphere Neuopathien	5 (1)	2 (0,5)	2,44 [0,48; 12,5]; 0,4730 ²⁾
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	5 (1)	1 (0,2)	-
Periphere motorische Neuopathie (PT)	3 (0,7)	0	-
Polyneuropathie (PT)	1 (0,2)	1 (0,2)	-
Neuralgie (PT)	1 (0,2)	0	-
Periphere sensorische Neuopathie (PT)	1 (0,2)	0	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	0	1 (0,2)	-
Muskuläre Schwäche (PT)	0	1 (0,2)	-
Neutropenie			
Schweregrad 3 oder 4	284 (67)	202 (49)	1,37 [1,22; 1,54]; < 0,0001 ³⁾
Neutropenie des Schweregrades 3 oder 4 mit Infektion	96 (23)	60 (15)	1,56 [1,16; 2,09]; 0,0026 ³⁾

¹⁾ Sicherheitspopulation der Subgruppe des Stadiums IV (zulassungskonforme Population).

²⁾ Fishers Exact Test.

³⁾ Chi-Quadrat-Test.

Abkürzungen: A+AVD: Brentuximab Vedotin plus Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin; ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

Referenzen

1. **Millennium Pharmaceuticals.** A randomized, open-label, phase 3 trial of a+avd versus abvd as frontline therapy in patients with advanced classical hodgkin lymphoma (ECHELON-1); Clinical study report C25003 BODY [unveröffentlicht]. 2017.
2. **Takeda Pharma.** Zusatzanalysen zu ECHELON-1 [unveröffentlicht]. 2018.