

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Brentuximabvedotin (Adcetris®)*

Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

## **Modul 4 B**

*Rezidiertes oder refraktäres systemisch anaplastisches  
großzelliges Lymphom*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 31.10.2012

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>13</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>15</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	21
4.2.1 Fragestellung.....	21
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	23
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	26
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	26
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	26
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	28
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	29
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	29
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	30
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	30
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	31
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	36
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	37
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	37
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	39
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	40
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	41
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	43
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	45
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	46
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	48
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	49
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	49
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	52
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	52
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	52

4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	52
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	53
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	53
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	53
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	54
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	56
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	56
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	56
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	56
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	57
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	57
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	58
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	58
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	58
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	59
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	63
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	65
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	66
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	68
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	68
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	76
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	77
4.3.2.3.3.1	Endpunkte – weitere Untersuchungen .....	77
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	106
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	171
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	173
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	173
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	173
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	174
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	174
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	180
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	180
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	180
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	180
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	181
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	183
4.7	Referenzliste.....	183
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>189</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>192</b>

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

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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.....	25
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	42
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	45
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	47
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	49
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	50
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	51
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	53
Tabelle 4-16: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	54
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	54
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	55
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	55
Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nichtrandomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	57
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	57

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	58
Tabelle 4-23: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	60
Tabelle 4-24: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	62
Tabelle 4-25: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	66
Tabelle 4-26: Studienpool mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67
Tabelle 4-27: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-28: Charakterisierung der Interventionen mit dem zu bewertenden Arzneimittel...	70
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-33: Anzahl der erhaltenen Zyklen.....	76
Tabelle 4-34: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte Studien.....	77
Tabelle 4-35: Operationalisierung des Gesamtüberlebens – weitere Untersuchungen.....	77
Tabelle 4-36: Verzerrungsaspekte für das Gesamtüberleben nicht randomisierte Studien – weitere Untersuchungen.....	78
Tabelle 4-37: Gesamtüberleben Kaplan-Meier-Methodik – weitere Untersuchungen .....	79
Tabelle 4-38: Operationalisierung der Objektive Ansprechrate gemäß IRF – weitere Untersuchungen.....	81
Tabelle 4-39: Verzerrungsaspekte für die Objektive Ansprechrate gemäß IRF – nicht randomisierte Studien.....	81
Tabelle 4-40: Objektive Ansprechrate nach Einschätzung durch das IRF und den Prüfarzt – weitere Untersuchungen.....	83
Tabelle 4-41: Summe der Querschnittsflächen nach Beurteilung durch IRF und Prüfarzt – weitere Untersuchungen.....	84
Tabelle 4-42: Operationalisierung der Rate der CR gemäß IRF – weitere Untersuchungen...	84
Tabelle 4-43: Verzerrungsaspekte für die Rate der kompletten Remission – weitere Untersuchungen.....	85
Tabelle 4-44: Rate der kompletten Remission gemäß IRF und Einschätzung durch den Prüfarzt – weitere Untersuchungen .....	86
Tabelle 4-45: Charakteristika der Studien zu vergleichbaren Therapien.....	87

Tabelle 4-46: Outcomes von Studien mit Hochdosis-Chemotherapie mit ASCT .....	90
Tabelle 4-47: Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens gemäß IRF – weitere Untersuchungen .....	91
Tabelle 4-48: Verzerrungsaspekte für das progressionsfreie Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen.....	91
Tabelle 4-49: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF (Kaplan-Meier Methodik ) – weitere Untersuchungen .....	93
Tabelle 4-50: Operationalisierung des ereignisfreien Überlebens– weitere Untersuchungen.....	94
Tabelle 4-51: Verzerrungsaspekte für das ereignisfreie Überleben– weitere Untersuchungen.....	95
Tabelle 4-52: Ereignisfreies Überleben – weitere Untersuchungen.....	96
Tabelle 4-53: Operationalisierung der Rückgangrate B-Symptomatik – weitere Untersuchungen.....	96
Tabelle 4-54: Verzerrungsaspekte für die Rückgangrate B-Symptomatik – weitere Untersuchungen.....	97
Tabelle 4-55: Rückgangrate der B-Symptomatik – weitere Untersuchungen.....	98
Tabelle 4-56: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen.....	98
Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte für unerwünschte Ereignisse– weitere Untersuchungen ...	99
Tabelle 4-58: Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse– weitere Untersuchungen.....	100
Tabelle 4-59: Unerwünschte Ereignisse, Auftreten $\geq 10\%$ bei Patienten – weitere Untersuchungen.....	101
Tabelle 4-60: Behandlungsbedingte (related) unerwünschte Ereignisse, Auftreten $\geq 10\%$ bei Patienten – weitere Untersuchungen .....	102
Tabelle 4-61: Unerwünschte Ereignisse $\geq$ Grad 3, Auftreten bei $\geq 2$ Patienten – weitere Untersuchungen.....	103
Tabelle 4-62: Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten – weitere Untersuchungen.....	104
Tabelle 4-63: Operationalisierung Tod und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.....	104
Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte für Tod und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	105
Tabelle 4-65: Zusammenfassung schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	106
Tabelle 4-66: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF, nach Alter – weitere Untersuchungen.....	108
Tabelle 4-67: Dauer des objektiven Ansprechens gemäß IRF, nach Alter – weitere Untersuchungen.....	109
Tabelle 4-68: Dauer des objektiven Ansprechens bei Patienten mit komplettem Ansprechen gemäß IRF, nach Alter – weitere Untersuchungen .....	109

Tabelle 4-69: Zeit bis zum objektiven bzw. kompletten Ansprechen gemäß IRF, nach Alter – weitere Untersuchungen.....	110
Tabelle 4-70: Gesamtüberleben, nach Alter – weitere Untersuchungen.....	111
Tabelle 4-71: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF, nach Alter – weitere Untersuchungen.....	112
Tabelle 4-72: Ereignisfreies Überleben, nach Alter – weitere Untersuchungen.....	113
Tabelle 4-73: Rückgang B-Symptomatik (Baseline), Untergruppe von Patienten mit einer B-Symptomatik bei Baseline*, nach Alter – weitere Untersuchungen.....	114
Tabelle 4-74: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF, nach Alter – weitere Untersuchungen.....	115
Tabelle 4-75: Dauer des objektiven Ansprechens gemäß IRF, nach Alter – weitere Untersuchungen.....	115
Tabelle 4-76: Dauer des objektiven Ansprechens bei Patienten mit komplettem Ansprechen gemäß IRF, nach Alter – weitere Untersuchungen.....	116
Tabelle 4-77: Zeit bis zum objektiven bzw. kompletten Ansprechen gemäß IRF, nach Alter – weitere Untersuchungen.....	116
Tabelle 4-78: Gesamtüberleben, nach Alter – weitere Untersuchungen.....	117
Tabelle 4-79: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF, nach Alter – weitere Untersuchungen.....	118
Tabelle 4-80: Ereignisfreies Überleben, nach Alter – weitere Untersuchungen.....	119
Tabelle 4-81: Rückgang B-Symptomatik (Baseline), nach Alter, Untergruppe von Patienten mit einer B-Symptomatik bei Baseline* – weitere Untersuchungen.....	120
Tabelle 4-82: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF, nach Geschlecht – weitere Untersuchungen.....	121
Tabelle 4-83: Dauer des objektiven Ansprechens gemäß IRF, nach Geschlecht – weitere Untersuchungen.....	121
Tabelle 4-84: Dauer des objektiven Ansprechens bei Patienten mit komplettem Ansprechen gemäß IRF, nach Geschlecht – weitere Untersuchungen.....	122
Tabelle 4-85: Zeit bis zum objektiven bzw. kompletten Ansprechen gemäß IRF, nach Geschlecht – weitere Untersuchungen.....	122
Tabelle 4-86: Gesamtüberleben, nach Geschlecht – weitere Untersuchungen.....	123
Tabelle 4-87: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF, nach Geschlecht – weitere Untersuchungen.....	124
Tabelle 4-88: Ereignisfreies Überleben, nach Alter – weitere Untersuchungen.....	125
Tabelle 4-89: Rückgang B-Symptomatik (Baseline), nach Geschlecht, Untergruppe von Patienten mit einer B-Symptomatik bei Baseline* – weitere Untersuchungen.....	126
Tabelle 4-90: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF, nach Baseline Gewicht – weitere Untersuchungen.....	127
Tabelle 4-91: Dauer des objektiven Ansprechens gemäß IRF, nach Baseline Gewicht – weitere Untersuchungen.....	127



Tabelle 4-92: Dauer des objektiven Ansprechens bei Patienten mit komplettem Ansprechen gemäß IRF, nach Baseline Gewicht – weitere Untersuchungen .....	128
Tabelle 4-93: Zeit bis zum objektiven bzw. kompletten Ansprechen gemäß IRF, nach Baseline Gewicht – weitere Untersuchungen.....	128
Tabelle 4-94: Gesamtüberleben, nach Baseline Gewicht – weitere Untersuchungen.....	129
Tabelle 4-95: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF, nach Baseline Gewicht – weitere Untersuchungen.....	130
Tabelle 4-96: Ereignisfreies Überleben, nach Baseline Gewicht – weitere Untersuchungen	131
Tabelle 4-97: Rückgang B-Symptomatik (Baseline), nach Gewicht, Untergruppe von Patienten mit einer B-Symptomatik bei Baseline* – weitere Untersuchungen .....	132
Tabelle 4-98: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF, nach vorangegangener Strahlentherapie – weitere Untersuchungen.....	133
Tabelle 4-99: Dauer des objektiven Ansprechens gemäß IRF, nach vorangegangener Strahlentherapie – weitere Untersuchungen.....	133
Tabelle 4-100: Dauer des objektiven Ansprechens bei Patienten mit komplettem Ansprechen gemäß IRF, nach vorangegangener Strahlentherapie – weitere Untersuchungen.....	134
Tabelle 4-101: Zeit bis zum objektiven bzw. kompletten Ansprechen gemäß IRF, nach vorangegangener Strahlentherapie – weitere Untersuchungen .....	134
Tabelle 4-102: Gesamtüberleben, nach vorangegangener Strahlentherapie – weitere Untersuchungen.....	135
Tabelle 4-103: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF, nach vorangegangener Strahlentherapie – weitere Untersuchungen.....	136
Tabelle 4-104: Ereignisfreies Überleben, nach vorangegangener Strahlentherapie – weitere Untersuchungen .....	137
Tabelle 4-105: Rückgang B-Symptomatik (Baseline), nach vorangegangener Strahlentherapie Untergruppe von Patienten mit einer B-Symptomatik bei Baseline* – weitere Untersuchungen .....	138
Tabelle 4-106: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF, nach ECOG Performance Status zur Baseline – weitere Untersuchungen .....	139
Tabelle 4-107: Dauer des objektiven Ansprechens gemäß IRF, nach ECOG Performance Status zur Baseline – weitere Untersuchungen .....	139
Tabelle 4-108: Dauer des objektiven Ansprechens bei Patienten mit komplettem Ansprechen gemäß IRF, nach ECOG Performance Status zur Baseline – weitere Untersuchungen.....	140
Tabelle 4-109: Zeit bis zum objektiven bzw. kompletten Ansprechen gemäß IRF, nach ECOG Performance Status zur Baseline – weitere Untersuchungen.....	140
Tabelle 4-110: Gesamtüberleben, nach ECOG Performance Status zur Baseline – weitere Untersuchungen.....	141
Tabelle 4-111: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF, nach ECOG Performance Status zur Baseline – weitere Untersuchungen .....	142

Tabelle 4-112: Ereignisfreies Überleben, nach ECOG Performance Status zur Baseline – weitere Untersuchungen.....	143
Tabelle 4-113: Rückgang B-Symptomatik (Baseline), nach ECOG Performance Status zur Baseline, Untergruppe von Patienten mit einer B-Symptomatik bei Baseline* – weitere Untersuchungen.....	144
Tabelle 4-114: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF, nach Baseline B-Symptomatik – weitere Untersuchungen.....	145
Tabelle 4-115: Dauer des objektiven Ansprechens gemäß IRF, nach Baseline B-Symptomatik – weitere Untersuchungen .....	145
Tabelle 4-116: Dauer des objektiven Ansprechens bei Patienten mit komplettem Ansprechen gemäß IRF, nach Baseline B-Symptomatik – weitere Untersuchungen .....	146
Tabelle 4-117: Zeit bis zum objektiven bzw. kompletten Ansprechen gemäß IRF, nach Baseline B-Symptomatik – weitere Untersuchungen.....	146
Tabelle 4-118: Gesamtüberleben, nach Baseline B-Symptomatik – weitere Untersuchungen.....	147
Tabelle 4-119: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF, nach Baseline B-Symptomatik – weitere Untersuchungen.....	148
Tabelle 4-120: Ereignisfreies Überleben, nach Baseline B-Symptomatik – weitere Untersuchungen.....	149
Tabelle 4-121: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF, nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen – weitere Untersuchungen.....	151
Tabelle 4-122: Dauer des objektiven Ansprechens gemäß IRF, nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen – weitere Untersuchungen.....	151
Tabelle 4-123: Dauer des objektiven Ansprechens bei Patienten mit komplettem Ansprechen gemäß IRF, nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen – weitere Untersuchungen.....	152
Tabelle 4-124: Zeit bis zum objektiven bzw. kompletten Ansprechen gemäß IRF, nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen – weitere Untersuchungen .....	152
Tabelle 4-125: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF, nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen – weitere Untersuchungen.....	153
Tabelle 4-126: Rückgang B-Symptomatik (Baseline), nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen, Untergruppe von Patienten mit einer B-Symptomatik bei Baseline* – weitere Untersuchungen .....	154
Tabelle 4-127: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF, nach vorangegangener ASCT – weitere Untersuchungen.....	155
Tabelle 4-128: Dauer des objektiven Ansprechens gemäß IRF, nach vorangegangener ASCT – weitere Untersuchungen.....	155
Tabelle 4-129: Dauer des objektiven Ansprechens bei Patienten mit komplettem Ansprechen gemäß IRF, nach vorangegangener ASCT – weitere Untersuchungen.....	156
Tabelle 4-130: Zeit bis zum objektiven bzw. kompletten Ansprechen gemäß IRF, nach vorangegangener ASCT – weitere Untersuchungen .....	156

Tabelle 4-131: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF, nach vorangegangener ASCT – weitere Untersuchungen.....	157
Tabelle 4-132: Rückgang B-Symptomatik (Baseline), nach vorangegangener ASCT, Untergruppe von Patienten mit einer B-Symptomatik bei Baseline* – weitere Untersuchungen.....	158
Tabelle 4-133: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF, nach r/r Status – weitere Untersuchungen.....	159
Tabelle 4-134: Dauer des objektiven Ansprechens gemäß IRF, nach r/r Status – weitere Untersuchungen.....	159
Tabelle 4-135: Dauer des objektiven Ansprechens bei Patienten mit komplettem Ansprechen gemäß IRF, nach r/r Status – weitere Untersuchungen.....	160
Tabelle 4-136: Zeit bis zum objektiven bzw. kompletten Ansprechen gemäß IRF, nach r/r Status – weitere Untersuchungen .....	160
Tabelle 4-137: Gesamtüberleben, nach r/r Status – weitere Untersuchungen .....	161
Tabelle 4-138: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF, nach r/r Status – weitere Untersuchungen.....	162
Tabelle 4-139: Ereignisfreies Überleben, nach r/r Status – weitere Untersuchungen .....	163
Tabelle 4-140: Rückgang B-Symptomatik (Baseline), nach r/r Status, Untergruppe von Patienten mit einer B-Symptomatik bei Baseline* – weitere Untersuchungen .....	164
Tabelle 4-141: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF, nach ALK Status – weitere Untersuchungen.....	165
Tabelle 4-142: Dauer des objektiven Ansprechens gemäß IRF, nach ALK Status – weitere Untersuchungen.....	165
Tabelle 4-143: Dauer des objektiven Ansprechens bei Patienten mit komplettem Ansprechen gemäß IRF, nach ALK Status – weitere Untersuchungen .....	166
Tabelle 4-144: Zeit bis zum objektiven bzw. kompletten Ansprechen gemäß IRF, nach ALK Status – weitere Untersuchungen.....	166
Tabelle 4-145: Gesamtüberleben, nach ALK Status – weitere Untersuchungen.....	167
Tabelle 4-146: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF, nach ALK Status – weitere Untersuchungen.....	168
Tabelle 4-147: Ereignisfreies Überleben, nach ALK Status – weitere Untersuchungen .....	169
Tabelle 4-148: Rückgang B-Symptomatik (Baseline), nach ALK Status, Untergruppe von Patienten mit einer B-Symptomatik bei Baseline* – weitere Untersuchungen .....	170
Tabelle 4-149: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	174
Tabelle 4-150: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens –Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens .....	180
Tabelle 4-151 (Anhang): Suchstrategie für EMBASE.....	190
Tabelle 4-152 (Anhang): Suchstrategie für MEDLINE.....	190

Tabelle 4-153 (Anhang): Suchstrategie für Cochrane.....	191
Tabelle 4-154 (Anhang): Suchstrategie für clinicaltrials.gov .....	192
Tabelle 4-155 (Anhang): Suchstrategie WHO ICTRP.....	193
Tabelle 4-156 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	198
Tabelle 4-157 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	200
Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SG035-0004.....	204
Tabelle 4-159 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SG035-0004.....	221

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	44
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	51
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Selektionsprozess für Brentuximabvedotin .....	64
Abbildung 4: Studienschema SG035-0004 .....	75
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot des Gesamtüberlebens – weitere Untersuchungen.....	80
Abbildung 6: Meta-Analyse der Studien mit vergleichbaren Arzneimitteln – weitere Untersuchungen.....	88
Abbildung 7: Intra-individueller Vergleich des PFS unter Brentuximabvedotin und des PFS unter der letzten der bisherigen Therapie – weitere Untersuchungen .....	94
Abbildung 8: Patienten-Flow-Chart .....	219

**Abkürzungsverzeichnis**

ADC	Antibody Drug Conjugate (Antikörper-Wirkstoff-Konjugat)
ALCL	Anaplastic Large-Cell Lymphoma (Anaplastisches großzelliges Lymphom)
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase (Anaplastische Lymphomkinase)
ASCT	Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation)
BMI	Body-Mass-Index
CHOP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Oncovin®, Prednisolon
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
HI	Histologically Ineligible (Histologisch untauglich)
HL	Hodgkin-Lymphom
ICTRP	International Clinical Trials Registry Plattform
IRF	Independent Review Facility (Unabhängige Auswertungsstelle)
ITT	Intent-to-treat
KI	Konfidenzintervall
MD	Median
MedDRA	Medizinische Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
mITT	Modified Intent-to-treat
MMAE	Monomethyl-Auristatin E
MTC	Mixed Treatment Comparison

MW	Mittelwert
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht evaluierbar
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
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)
sALCL	systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma (Systemisch anaplastisches großzelliges Lymphom)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SDI	Stable Disease (Stabile Erkrankung)
SGB	Sozialgesetzbuch
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) systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma, sALCL), im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte (Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) auf Basis der verfügbaren Evidenz zu benennen.

##### 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 B „A Phase 2 study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL)“ (SG035-0004) (Seattle Genetics Inc., 2011c), bildet somit die Grundlage dieses Dossiers, in dem das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin dargestellt wird. Die Studie SG035-0004 ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase II Studie.

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 rezidiviertem oder refraktärem systemisch anaplastischen großzelligen Lymphom (sALCL) <u>Begründung:</u> Abbildung des Zulassungsstatus
E2	Intervention	Behandlung mit Brentuximabvedotin in der zugelassene/empfohlenen Dosierung <u>Begründung:</u> Abbildung des Zulassungsstatus

Einschlusskriterien		Details
E3	Endpunkte	Mindestens einer der oben aufgelisteten Endpunkte <u>Begründung:</u> Für die Bewertung des Ausmaßes der Zusatznutzens sind Studien mit Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten heranzuziehen
E4	Studientypen	Interventionelle Studien, Beobachtungsstudien mit vorliegenden Ergebnissen <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 keinen Vergleichsarm hatten, muss keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie erfolgen
Ausschlusskriterien		Details
A1	Tierexperimentelle Studien	
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen	
A3	Keine Vollpublikation bzw. kein Studienbericht verfügbar (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.)	
A4	Fallstudien	

### 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. Dennoch wurden die Aussagesicherheit der erbrachten Nachweise auf der Basis der Vorgaben der Dossievorlage sowie der Anweisungen aus Anhang 4G bewertet.

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, Herkunft, Ethnie, Größe, Gewicht, BMI) und krankheitsspezifischer Charakteristika (u.a. Elektrokardiogramm (EKG), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status) beschrieben. A priori geplante Subgruppenanalysen wurden präsentiert und bezogen sich auf folgende Subgruppenfaktoren: Alter, Geschlecht, Baseline Gewicht, vorangegangene tumorbedingte Strahlentherapie, ECOG Performance Status bei Baseline, Baseline B-Symptomatik, Anzahl der vorangegangenen

Behandlungen inklusive autologer Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT), vorangegangene ASCT, rezidivierter versus refraktierter Status, primäre refraktäre Erkrankung und Anaplastische Lymphomkinase (Anaplastic Lymphoma Kinase, ALK).

Eine meta-analytische Zusammenfassung der Daten erfolgte nicht, da nur eine nicht-kontrollierte Einzelstudie zur Verfügung stand.

### **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 mediane Überlebenszeit der Patienten in Studie SG035-0004 wurde innerhalb der Nachbeobachtungsperiode noch nicht erreicht. 39 der 58 Patienten waren nach 12 Monaten noch am Leben. Das geschätzte 12-Monats-Gesamtüberleben der Patienten liegt bei 70%.<sup>1</sup> Der Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) sieht im Kontext des hohen Mortalitätsrisikos der Patienten mit r/r sALCL, für die Brentuximab zugelassen ist, angesichts des Plateaus der Gesamtüberlebens- Kurve bereits jetzt einen Vorteil durch die Behandlung mit Brentuximabvedotin gemessen an der Verlängerung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS).

### **Morbidität**

Als Morbiditätskriterien wurden die Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR)<sup>2</sup> gemäß einer unabhängigen Auswertungsstelle (Independent Review Facility, IRF), die Rate der Kompletten Remission (Complete Remission, CR)<sup>3</sup> gemäß IRF, das ereignisfreie Überleben (Event-free Survival, EFS)<sup>4</sup>, das progressionsfreie Überleben (Progression-free Survival, PFS)<sup>5</sup>, die Rückgangrate der B-Symptomatik<sup>6</sup> und unerwünschte Ereignisse

---

<sup>1</sup> Bei der Studie wurde das mediane Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier-Analyse noch nicht erreicht, weshalb dieser Parameter geschätzt werden musste.

<sup>2</sup> Die ORR ist definiert als Anteil der Patienten mit CR oder PR bestimmt durch die unabhängige Auswertungsstelle (IRF).

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

<sup>4</sup> Das 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 Untersucher für diesen Endpunkt.

<sup>5</sup> Das 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.

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

herangezogen. Dabei handelt sich bei der Rate der CR gemäß IRF, die Rückgangrate der B-Symptomatik<sup>7</sup> und unerwünschten Ereignissen um patientenrelevante Endpunkte. Die ORR gemäß IRF, das EFS, das PFS und die stellen Surrogatendpunkte dar.

Die mediane Dauer des objektiven Ansprechens (Duration of Objective Response, DOR)<sup>8</sup> gemäß IRF betrug 13,2 Monate (Kaplan-Meier Analyse). Die mediane Dauer bis zu einem objektiven Ansprechen gemäß IRF betrug 5,9 Wochen und die mediane Dauer bis zur CR 11,9 Wochen. Das mediane PFS gemäß IRF betrug 14,3 Monate und das EFS 6,7 Monate. Eine bei Baseline vorhandene B-Symptomatik (17 Patienten) war zum Ende des Beobachtungszeitraums bei 14 der 17 Patienten (82%) nicht mehr nachweisbar.

Die Wirksamkeit von Brentuximabvedotin wurde mittels der objektiven Ansprechrate (ORR) bei allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, bestimmt. Hierbei war ein ORR bei 86% (50 Patienten) der 58 Patienten nachweisbar. Die ORR war bei allen Subgruppen konsistent. Eine CR konnte bei 34 Patienten (59%) und eine Partielle Remission (PR) bei 16 Patienten (28%) erreicht werden.

### **Nebenwirkungen**

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Brentuximabvedotin wurde mittels der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) und Todesfälle bewertet. Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Todesfälle stellen Morbiditätskriterien dar.

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Brentuximabvedotin wurde mittels der Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Todesfälle bewertet. Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Todesfälle stellen Morbiditätskriterien dar. Unerwünschte Ereignisse (engl. treatment emergent adverse event)<sup>9</sup>, welche bei mehr als 20% der Patienten auftraten, waren: periphere sensorische Neuropathie (41%), Übelkeit (40%), Fatigue (38%), Pyrexie (34%), Diarrhoe (29%), Ausschlag (24%), Obstipation (22%) und Neutropenie (21%). Die häufigsten vom Prüfarzt mit der Studienmedikation in kausalen Zusammenhang gebrachten unerwünschten Ereignisse (UE;  $\geq 10\%$ ) (engl. treatment related adverse event), waren: periphere sensorische Neuropathie (41%), Übelkeit (26%), Fatigue (22%), Diarrhoe (19%) und Neutropenie (17%). Unerwünschte Ereignisse, welche zum Behandlungsabbruch führten, traten bei 28% der Patienten auf. Hierbei war das häufigste Ereignis die periphere sensorische Neuropathie (6 Patienten) und Nierenversagen (2 Patienten, einer davon akut). Bei je einem Patienten trat eine demyelinisierende Polyneuropathie, intrakraniale Blutung bzw. Neuralgie auf.

---

<sup>7</sup> Die Rückgangrate der B-Symptomatik ist definiert als Anteil der Patienten mit lymphom-assoziiertes B-Symptomatik bei Baseline, welche einen Rückgang aller B-Symptome zu jeglicher Zeit während der Behandlungsdauer erreicht haben.

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> Diese unerwünschten Ereignisse, sind neu auftretende UE (waren bei Baseline nicht präsent) oder verschlechterten sich nach der ersten Dosis der Studienmedikation.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 43% der Patienten auf. Von 58 Patienten sind 19 Patienten (33%) verstorben (bis zum Zeitpunkt des Datenbankschlusses). 6 Patienten starben innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis Brentuximabvedotin.

### **Lebensqualität**

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

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Brentuximabvedotin ist das einzige in Deutschland zugelassene Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r sALCL. Es gibt in Anwendungsgebiet B keine allgemein anerkannte und effektive Behandlungsalternative (Seattle Genetics Inc., 2011c). Aus den Ergebnissen der Zulassungsstudie ergibt sich somit ein erheblicher Zusatznutzen für den Patienten.

Brentuximabvedotin ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r sALCL. Für Patienten mit r/r sALCL ist derzeit weder in Deutschland noch international ein Therapiestandard definiert. Vielmehr empfehlen internationale Leitlinien und Experten der „Deutschen Studiengruppe hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome“ (DSHNHL) eine patientenindividualisierte Therapie und möglichst den Einschluss in eine klinische Studie. Als Behandlungsoptionen bei Rezidiv nach Erstbehandlung des sALCL kommt bisher primär die autologe Stammzelltransplantation in Betracht. Weitere Therapieoptionen bestehen in der Chemotherapie (gegebenenfalls kombiniert mit Bestrahlung), der palliativen Behandlung oder Best Supportive Care (siehe auch Modul 3B, Abschnitt 3.2.1) (Jost et al., 2005; Dearden et al., 2011; National Comprehensive Cancer Network, 2012).

Brentuximabvedotin wurde aufgrund eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses bei Patienten mit r/r sALCL als erste CD30-spezifische 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. 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).

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.*

Ziel der vorliegenden Bewertung ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit r/r sALCL, im Hinblick auf Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität auf Basis der verfügbaren Evidenz zu benennen. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde nicht bestimmt.

Das Ausmaß des Zusatznutzens soll auf der Grundlage der Zulassung und der sie begründenden Studie bewertet werden. Die positive Zulassungsentscheidung basiert auf Resultaten aus einer nicht-kontrollierten klinischen Studie der Phase II.

#### **Patientenpopulation**

Erwachsene Patienten mit r/r sALCL.

#### **Intervention**

Brentuximabvedotin 1,8mg/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 Krankheitsprogression auftritt bzw. ein Abbruch der Therapie wegen nicht kontrollierbarer Nebenwirkungen vorgenommen werden muss.

### **Vergleichstherapie**

Vom G-BA wird bestätigt, „dass bei Orphan Drugs das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen ist“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b). Als Vergleichstherapie für das Nutzendossier ist dabei die Therapie heranzuziehen, gegen die sich das neue Arzneimittel in der Zulassungsstudie verglichen habe. Da die Zulassung ausschließlich auf der Basis nicht-kontrollierter Studien erfolgte, ergibt sich hieraus keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Daher kann auf Grundlage der Zulassungsstudie keine Vergleichstherapie benannt werden.

Aufgrund des Fehlens einer zweckmäßigen Vergleichstherapie bemüht sich Takeda Pharma in diesem Dossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V um eine möglichst evidenzbasierte Darstellung der zur Zeit vorhandenen Therapiemöglichkeiten in dem Anwendungsgebiet, für das Brentuximabvedotin zugelassen wurde.

### **Endpunkte**

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

#### ***Mortalität***

- Gesamtüberleben

#### ***Morbidität***

- Objektive Ansprechrates<sup>10</sup>
- Rate der kompletten Remission
- Progressionsfreies Überleben
- Ereignisfreies Überleben
- Rückgangrate B-Symptomatik

#### ***Nebenwirkungen***

- Unerwünschte Ereignisse
- Tod und andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

#### ***Lebensqualität***

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

---

<sup>10</sup> ORR, hier als objektive Ansprechrates bezeichnet, ist durch die FDA als Summe aus PR und CR definiert (Food and Drug Administration, 2007).

## Studientypen

Vom G-BA wird bestätigt, „dass bei Orphan Drugs das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen ist“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b). Die Zulassung von Brentuximabvedotin im Anwendungsgebiet B wird auf Grundlage der Studie SG035-0004 begründet. Hierbei handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase II Studie.

### 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 gemäß Fachinformation.

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:

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem sALCL betrachtet (Anwendungsgebiet B). Diese Patientenpopulation entspricht der, für die Brentuximabvedotin laut Fachinformation zugelassen ist.

#### Intervention

Brentuximabvedotin ist die zu prüfende Intervention. Die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgte auf Basis der Zulassung gemäß Fachinformation. Dementsprechend werden Studien eingeschlossen, die Brentuximabvedotin in der Dosierung 1,8 mg/kg untersuchen.



Die Gabe von Brentuximabvedotin 1,8mg/kg erfolgt als intravenöse Infusion am Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus. Es werden bis zu 16 Zyklen empfohlen (mindestens 8 Zyklen), bis entweder eine progressive Erkrankung auftritt bzw. ein Abbruch der Therapie wegen nicht-beherrschbarer Nebenwirkungen vorgenommen werden muss.

### **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 Ansprechrate<sup>11</sup>
- Rate der kompletten Remission
- Progressionsfreies Überleben
- Ereignisfreies Überleben
- Rückgangrate B-Symptomatik

#### ***Nebenwirkungen***

- Unerwünschte Ereignisse
- Tod und andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Abbrüche 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

---

<sup>11</sup> Generell wird die ORR, hier als objektive Ansprechrate bezeichnet, durch die FDA als Summe aus PR und CR definiert. Die ORR definiert nach FDA den Anteil der Patienten, die eine Reduktion der Tumorgöße 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).

Erkrankungen werden (randomisierte) prospektiv geplante vergleichende Studien als das Design der Wahl bei Nutzenbewertungen angesehen (Windeler und Lange, 2008).

Die Zulassung von Brentuximabvedotin basierte auf Daten aus einer nicht-kontrollierten Studie. Es wurden keine Randomisierte Kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) identifiziert, in denen Patienten mit r/r sALCL untersucht wurden. 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 Beobachtungsstudien mit vorliegenden Ergebnissen“ 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 systemisch anaplastischen großzelligen Lymphom (sALCL) <u>Begründung:</u> Abbildung des Zulassungsstatus
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 Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten heranzuziehen
E4	Studientypen	Interventionelle Studien, Beobachtungsstudien mit vorliegenden Ergebnissen <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 keinen Vergleichsarm hatten, muss keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie erfolgen
Ausschlusskriterien		Details
A1	Tierexperimentelle Studien	

Einschlusskriterien		Details
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen	
A3	Keine Vollpublikation bzw. kein Studienbericht verfügbar (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.)	
A4	Fallstudien	

### 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-A zu 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 bereits vor über 12 Monaten vor Dossiereinreichung 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](http://www.clinicaltrials.gov), [clinicalstudyresults.org](http://www.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 OZU 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](http://www.clinicaltrials.gov) und im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP, unter: <http://apps.who.int/trialsearch/>).<sup>12</sup> Die Plattform [www.clinicalstudyresults.org](http://www.clinicalstudyresults.org) ist aktuell nicht verfügbar.

Als Schlagwörter wurden Brentuximabvedotin bzw. SGN-35 entsprechend den Eingabemöglichkeiten in den Suchfeldern der Datenbanken verwendet. Weitere 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 randomisierten Vergleichsstudien durchgeführt. Daher kann auf Grundlage der Zulassungsstudien keine zweckmäßige Vergleichstherapie benannt werden. Es erfolgte daher keine Suche nach Studien zur zweckmäßigen

<sup>12</sup> Des Weiteren wurde die Internetseite [www.alcl.com](http://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](http://clinicaltrials.gov) verweist, werden keine Angaben in Anhang 4-B gemacht.

Vergleichstherapie in den einzelnen Studienregistern. Es wurde die nicht randomisierte, einarmige, offene Zulassungsstudie der Phase II (SGN35-0004) zur Ermittlung des Ausmaßes 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 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)<sup>13</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>14</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>15</sup> 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.

*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.*

<sup>13</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> 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.



Die Studienpopulation wurde anhand folgender Charakteristika beschrieben:

- Alter
- Geschlecht
- Herkunft
- Ethnie
- Größe in cm
- Gewicht in kg
- Body-Mass-Index (BMI)
- Elektrokardiogramm (EKG)
- ECOG Performance Status
- Pathologische Diagnose
- Vorhandensein einer B-Symptomatik
- Krankheitsstadium (I-IV)
- Krankheitsstatus (rezidierte oder refraktäre Erkrankung)
- ALK Status

Um den medizinischen Nutzen von Brentuximabvedotin hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte - Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen und Verbesserung der Lebensqualität - bezogen auf die relevante Patientenpopulation darzustellen, wurden folgende Endpunkte untersucht:

#### ***Mortalität***

- Gesamtüberleben

#### ***Morbidität***

- Objektive Ansprechrate<sup>16</sup>
- Rate der kompletten Remission
- Progressionsfreies Überleben
- Ereignisfreies Überleben
- Rückgangrate B-Symptomatik

#### ***Nebenwirkungen***

- Unerwünschte Ereignisse
- 

<sup>16</sup> Die ORR ist durch die FDA als Summe aus PR und CR definiert (Food and Drug Administration, 2007).

- Tod und andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

### ***Lebensqualität***

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

### **Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte**

Brentuximabvedotin ist das einzige in Deutschland zugelassene Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r sALCL. Es gibt in Anwendungsgebiet B derzeit keine allgemein anerkannte und effektive Behandlungsalternative (Seattle Genetics Inc., 2011c). Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung werden neben etablierten Endpunkten der Onkologie (u.a. objektive Ansprechraten und Überleben) Surrogatendpunkte zur Beurteilung der Validität des krankheitsmodifizierenden Effekts der medikamentösen Intervention herangezogen. Die European Medicines Agency (EMA) empfiehlt im Falle seltener Erkrankungen die Nutzung von Surrogatendpunkten, die 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. Die Bewertung des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin erfolgt allein anhand der Zulassungsstudie. Darüber hinaus soll die Validierung indikations- und interventionsspezifisch 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) wurde nicht durchgeführt. Aus methodischer Sicht ist dies bei einer einarmigen, offenen, nicht randomisierten Phase II-Studie nicht möglich.

### ***Mortalität – Gesamtüberleben***

Das Gesamtüberleben stellt die Zeit vom Start der Studienbehandlung bis zum Zeitpunkt des Todes unabhängig von der Todesursache dar. Der Endpunkt OS ermöglicht damit eine 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 Bewertung des Ansprechens nach den etablierten Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson et al., 2007) durchgeführt. Die Bewertung 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 komplette Remissionsrate 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 Bewertung der Wirksamkeit einer Intervention zur Behandlung des rezidierten oder refraktären sALCL dar, da sie einen klaren Beleg für die Antitumoraktivität liefert und kann 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 Interventionsspezifität, hohe Aussagesicherheit der Validierungsstudien – Meta-Analyse von RCT) (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, 2011) unmöglich. Aufgrund der Bindung der Nutzenbewertung von Orphan Drugs an die Evidenz aus den Zulassungsstudien wird der Endpunkt 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 der Todesursache. Das PFS reflektiert damit das Tumorwachstum 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, 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 jedwedem 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-assoziiertes 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 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 unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, sowie Abbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse dargestellt und bewertet.

Die betrachteten kontinuierlichen Endpunkte wurden anhand von deskriptiven Statistiken (Median, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum) beschrieben. Absolute und relative Häufigkeiten (in Prozent) wurden zur Beschreibung von kategoriellen Variablen verwendet. Zur Sicherung der Validität der Endpunkte wurde im Studienbericht ein zweiseitiges Signifikanzniveau ( $\alpha=0,05$ ) verwendet. Exakte zweiseitige 95%-Konfidenzintervalle für relative Häufigkeiten wurden mit der F-Verteilungs-Methode nach (Leemis und Trivedi, 1996) berechnet.

Für Time-to-Event Daten wurden mediane Überlebenszeiten und dazugehörigen 95% Konfidenzintervalle 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 Effekten<sup>17</sup> 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 verwendet<sup>18</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>19</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Da der Zulassung von Brentuximabvedotin im Anwendungsgebiet B eine nicht-kontrollierte Einzelstudie zugrunde liegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt und auf eine Beschreibung meta-analytischer Methodik verzichtet.

---

<sup>17</sup>DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>18</sup>Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>19</sup>Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, 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 (PP statt ITT) sowie auf eine differenzierte Betrachtung des Tumoransprechens abhängig vom Bewerter und unterschiedliche Daten cut-offs.

#### 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 wäre allerdings positiv zu werten. In der Literatur werden B-Symptomatik vor Therapiebeginn (Baseline) und die Dauer der progressionsfreien Zeit nach ASCT ( $\leq 1$  Jahr,  $> 1$  Jahr) als prognostische Faktoren beschrieben (Tilly et al., 1997; Lopez-Guillermo et al., 1998). Patienten mit einer vorhandenen B-Symptomatik und einer frühen Progression (innerhalb eines Jahres) nach ASCT gelten als solche mit einer ungünstigen Prognose. Als weiterer wichtiger prognostischer Faktor gilt der ALK Status. ALK-positive Patienten sind in der Regel jünger und haben eine bessere Prognose (Savage et al., 2008)

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  $\geq 65$  Jahre)

- Alter (12-40 Jahre, >40 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Baseline Gewicht ( $\leq 100\text{kg}$ ,  $>100\text{kg}$ )
- vorangegangene Strahlentherapie (ja, nein)
- ECOG Performance Status zur Baseline (0, 1)
- Baseline B-Symptomatik (vorhanden, nicht vorhanden)
- Anzahl der vorangegangenen Behandlungen, inklusive ASCT (=1, >1)
- Vorangegangene ASCT (ja, nein)
- Rezidivierter versus refraktärer Status
- Primäre refraktäre Erkrankung (ja, nein)
- ALK Status (positiv, negativ)

Die Subgruppenanalyse wurde für folgende Endpunkte durchgeführt:

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

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>20</sup>. 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“<sup>21</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>22</sup> oder auch

---

<sup>20</sup>Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

<sup>21</sup>Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>22</sup>Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.



„Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>23</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>24</sup>. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>25</sup>.

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

- *Genauere 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. 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

---

<sup>23</sup>Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

<sup>24</sup>B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

<sup>25</sup>Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

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 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

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Zulassungsstudie (ja/nein)</b>	<b>Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>Therapiearme</b>
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, 2012a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b).
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, 2012a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b).

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.

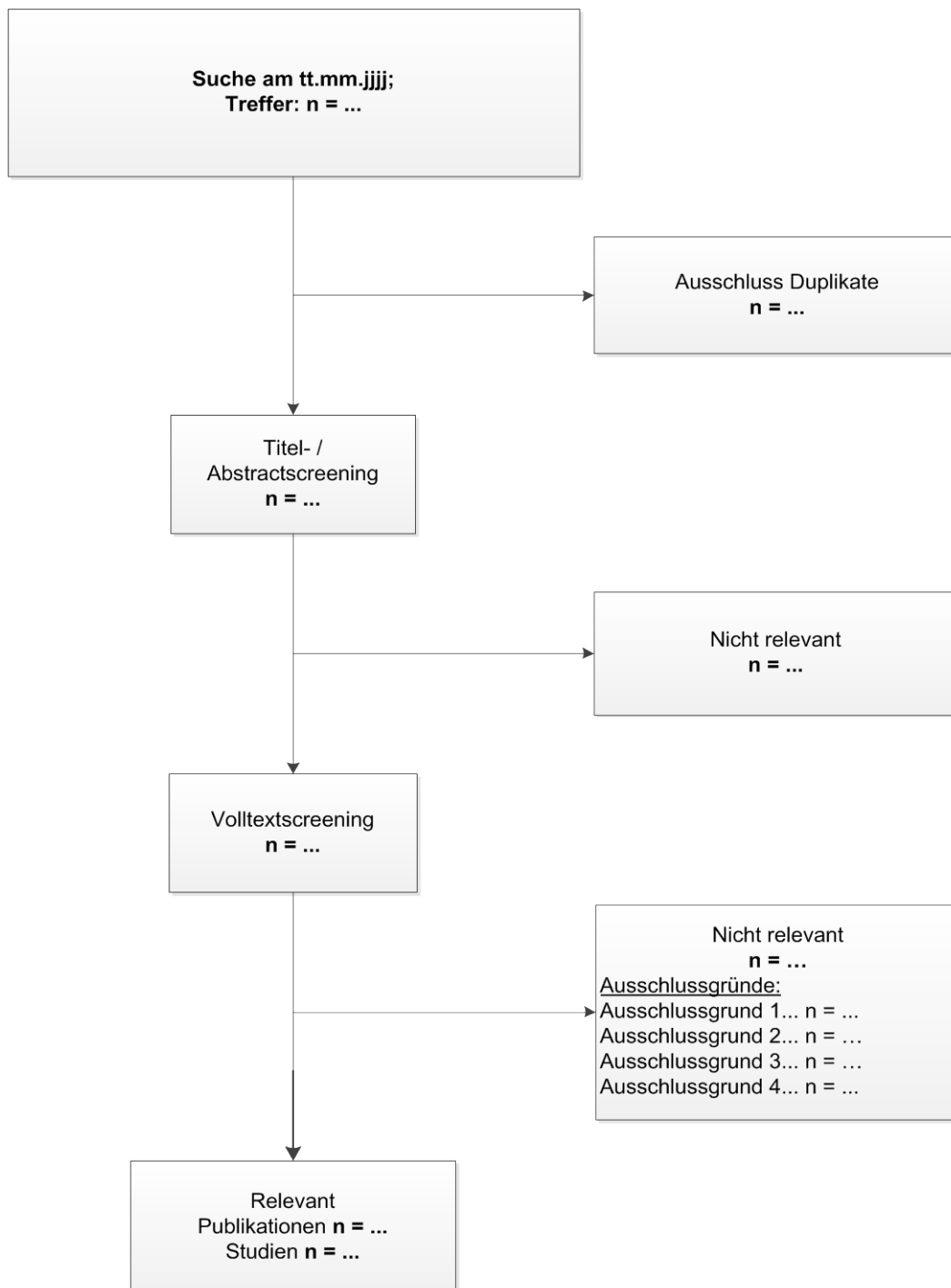


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. <sup>b</sup> )
<Studie 1>	clinicaltrials.gov [Zitate], clinicalstudyresults.org [Zitate]	ja	nein
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 <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
Nicht zutreffend						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
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.						

#### 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-F zu hinterlegen.

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

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> ( <b>Zahl der randomisierten Patienten</b> )	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse



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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid  + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid  + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn  Bedarfsmedikation: aaa

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w /m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1>				
<Gruppe 1>				
<Gruppe 2>				

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 Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

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>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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
<Studie 1>	

*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 &lt;Endpunkt xxx&gt; 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

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 &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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.

#### 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>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

**4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

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

Tabelle 4-16: 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>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

*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
<Studie 1>	

*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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

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)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an 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 – nichtrandomisierte 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		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

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
<Studie 1>	

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 &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung desITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

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*

#### **4.3.2.3.1.1 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 – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (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	Brentuximab Vedotin

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 gemachten Angaben beziehen sich auf den Stand von 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 – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
SG035-0003 (NCT00848926)	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, 2012a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b).
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, 2012a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b).
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, 2012a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b).
2011-001240-29 (NCT01492088)	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, 2012a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b).
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, 2012a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b).
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, 2012a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b).
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, 2012a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b).
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, 2012a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b).

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, 2012a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b).
SG035-0001 (NCT00430846)	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, 2012a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b).

Die in Tabelle 4-24 aufgelisteten Studien wurden nicht für die Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens 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.*



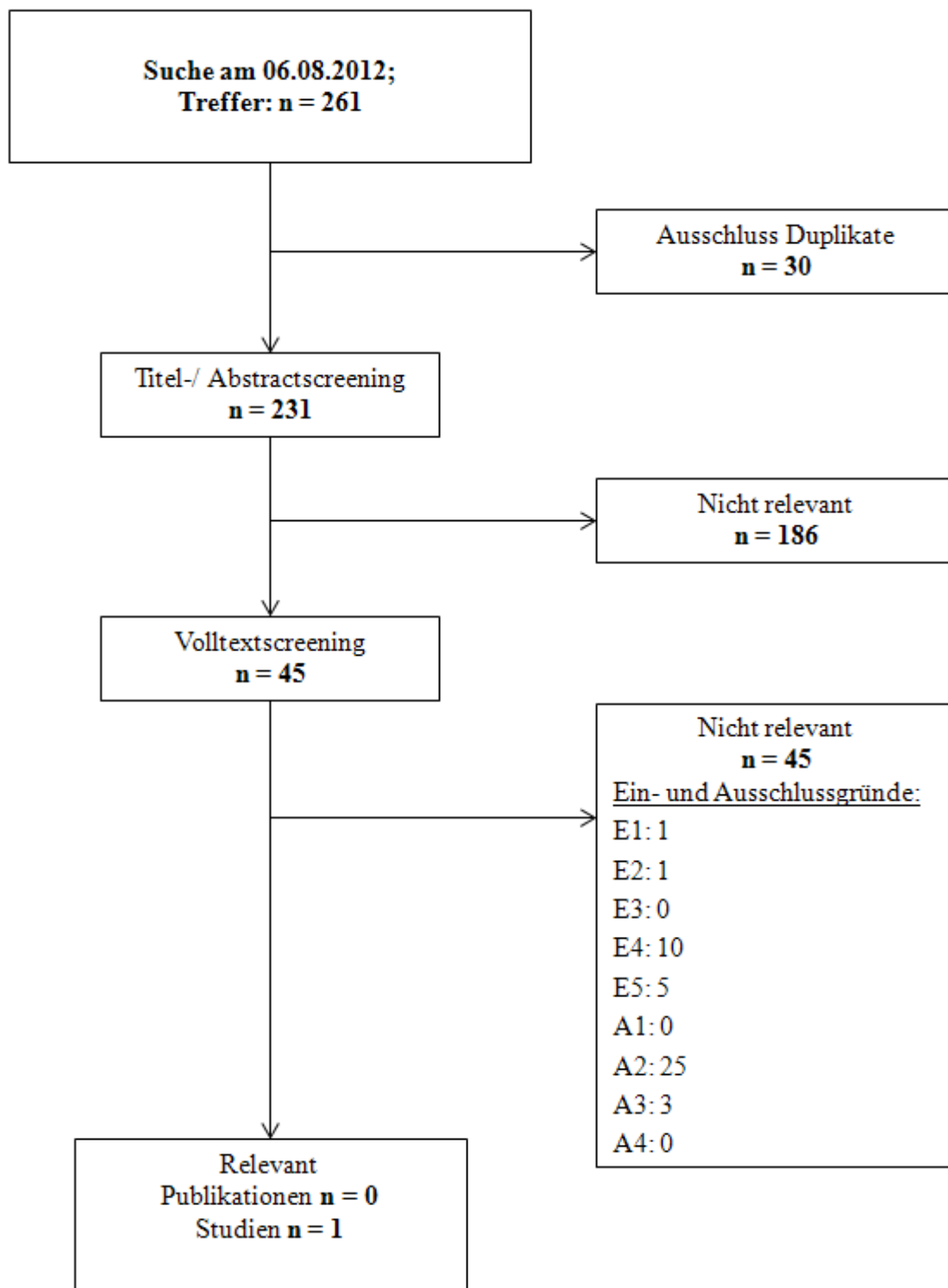


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Selektionsprozess für Brentuximabvedotin

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.

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 45 Treffer ausgeschlossen, da sie die gegebenen Ein- und Ausschlusskriterien nicht erfüllten. Somit konnte für das zu untersuchende Anwendungsgebiet B keine Publikation in der bibliografischen Literaturrecherche und eine Studie in der Studienregisterrecherche identifiziert werden (siehe Abbildung 3). Hierbei handelt es sich um eine Zulassungsstudie SG035-0004. 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 bestätigt, „dass bei Orphan Drugs das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen ist“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b). 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 –mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. <sup>b</sup> )
SG035-0004 A Phase 2 study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL) (SG035- 0004)	clinicaltrials.gov [NCT00866047, (Clinicaltrials.gov, 2011a)] ICTRP [EUCTR2008-006035- 12, (International Clinical Trials Registry Platform, 2011b)]	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.			

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

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

#### 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 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, und 4.3.2.3.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.*

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

Tabelle 4-26: Studienpool mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
Nicht zutreffend						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
Nicht zutreffend						
<b>Zulassungsstudie</b>						
SG035-0004	ja	ja	nein	ja [Seattle Genetics, Inc., (Seattle Genetics Inc., 2011c)]	ja [NCT00866047, clinicaltrials.gov; (Clinicaltrials.gov, 2011a), EUCTR2008-006035-12, ICTRP, (International Clinical Trials Registry Platform, 2011b)]	ja (Shustov et al., 2010; Advani et al., 2011a; Advani et al., 2011b; Pro et al., 2011; Pro et al., 2012)
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.						

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, 2012a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b). Daher wird nur die für die Zulassung relevante Studie SG035-0004 (Seattle Genetics Inc., 2011c) im Anwendungsgebiet B betrachtet. Zudem konnten bis auf die Zulassungsstudie SG035-0004 (Seattle Genetics Inc., 2010b) keine weiteren relevanten Studien für das Anwendungsgebiet B identifiziert werden.

#### **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.*

Die Ergebnisse der vorliegenden nicht randomisierten, einarmigen und offenen Zulassungsstudie der Phase II sind von geringer Evidenz und daher als hoch verzerrt einzustufen.

##### **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.*

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Brentuximabvedotin wurde die multizentrische, offene und einarmige Zulassungsstudie SG035-0004 der Phase II herangezogen. Die Studie wurde ohne Vergleichsarm durchgeführt, da speziell für Patienten mit r/r sALCL weder von der Food and Drug Administration (FDA), EMA oder Health Canada Wirkstoffe zugelassen sind. Daher entschied sich der Studiensponsor für die Evaluierung der Wirksamkeit von Brentuximabvedotin 1,8mg/kg anhand einer einarmigen Studie und der Überprüfung der ORR als primärem Endpunkt durch eine unabhängige Auswertungsstelle (IRF) (Seattle Genetics Inc., 2011c).

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
SG035-004	Einarmige, offene, multizentrische, Zulassungsstudie der Phase II	Patienten ab 12 Jahren (Zentren in USA, Kanada) bzw. 18 Jahren, welche an einem rezidiviertem oder refraktärem systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (sALCL) erkrankt sind.	Brentuximabvedotin 1,8mg/kg intravenös als Infusion, am Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus (n=58) Maximale Gabe von 16 Zyklen.	<b>Durchschnittlich:</b> 24 Monate <b>Behandlung:</b> 1 bis max. 16 Zyklen (21-Tage pro Zyklus) <b>Follow-up:</b> Alle 12 Wochen bis zum Behandlungsende oder Tod des Patienten. <b>Langzeit-Follow-up:</b> Bis zum Tod des Patienten, zur Krankheitsprogression oder zum Studienabschluss.	22 Studienzentren (15 USA, 3 Frankreich, 2 Kanada, 1 Belgien, 1 Vereinigtes Königreich) 06/2009 - 06/2011 Follow-up-Untersuchung laufend.	<b>Primärer Endpunkt:</b> Objektive Ansprechrates (ORR*) gemäß IRF <b>Sekundäre Endpunkte:</b> • Rate CR gemäß IRF • PFS gemäß IRF • OS <b>Explorative Endpunkte:</b> • EFS • Rückgangrate B-Symptomatik <b>Sicherheitsvariablen:</b> • Unerwünschte Ereignisse • Tod und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

\*ORR: Die Objektive Ansprechrates definiert als Anteil der Patienten mit CR oder PR  
CR: Complete Remission (Komplette Remission); EFS: Event-free Survival (Ereignisfreies Überleben); IRF: Independent Review Facility (Unabhängige Auswertungsstelle); ORR: Objective Response Rate (Objektive Ansprechrates); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); PR: Partielle Remission

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

<b>Studie</b>	<b>Brentuximabvedotin</b>	<b><i>Vorangegangene Therapie</i></b>
SG035-0004	Brentuximabvedotin 1,8mg/kg 1 intravenöse Infusion, Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus (max. 16 Zyklen)	Erstlinien-Chemotherapie (CHOP, Kombinationschemotherapie- Regime mit kurativem Ansatz)

CHOP: Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Oncovin®, Prednisolon

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

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m (%)	Herkunft (%)	Ethnie n (%)	Größe (cm)
SG035-0004 Brentuximab-vedotin	58	MW: 47,7 (16,8) MD: 52,0 (14 / 76)	25/33 (43 / 57)	Asiatisch: 1 (2) Schwarz oder Afroamerikanisch: 7 (12) Weiß: 48 (83) Andere: 2 (3)	Hispanisch oder lateinamerikanisch: 6 (10) Nicht-Hispanisch oder lateinamerikanisch: 52 (90)	MW: 169,6 (9,5) MD: 168,5 (150 / 198)

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Gewicht (kg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	EKG n (%)	ECOG Performance Status (%)
SG035-0004 Brentuximab-vedotin	58	MW: 76,3 (20,4) MD: 69,8 (43 / 126)	MW: 26,4 (6,2) MD: 25,7 (16 / 50)	Normal: 31 (53) Abnormal: 24 (41) nicht durchgeführt: 3 (5)	0: 19 (33) 1: 38 (66) 2: 1 (2)



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

Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Pathologische Diagnose n (%)	Baseline-B-Symptomatik (1. Tag bei 1. Zyklus) n (%) <sup>j</sup>	Stadium n (%)	Krankheitsstatus <sup>1</sup> n (%)	Primäre refraktäre Erkrankung <sup>2</sup> n (%)	ALK Status n (%)
SG035-0004 Brentuximabvedotin	58	sALCL: 56 (97) Andere: 2 (3)	Gesamt: 17 (29) Fieber: 9 (16) Nachtschweiß: 11 (19) Gewichtsverlust >10%: 3 (5)	I: 11 (19) II: 13 (22) III: 8 (14) IV: 21 (36) unbekannt: 5 (9)	Rezidiv: 29 (50) Refraktär: 29 (50)	36 (62)	positiv: 16 (28) negativ: 42 (72)
<sup>1</sup> Rezidiv=bestes Ansprechen auf letzte vorangegangene Therapie: CR oder PR, Refraktär=bestes Ansprechen auf letzte vorangegangene Therapie: stabile Erkrankung (SDI) oder progressive Erkrankung (PD). <sup>2</sup> Kein CR oder Rezidiv in den letzten 3 Monaten der Erstlinientherapie.							

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Summe der Querschnittsfläche n <sup>3</sup> dominanter Knoten oder knotenartiger Massen - Bewertung durch Prüfarzt (cm <sup>2</sup> )	Summe der Querschnittsflächen <sup>3</sup> dominanter Knoten oder knotenartiger Bewertung durch IRF (cm <sup>2</sup> )	Zeit Diagnose zur ersten Dosis (Monate)	Zeit letzter Rückfall zur ersten Dosis (Monate)	Beteiligung lymphatisches Knochenmark n (%)	Kein Ansprechen auf vorangegangene Therapien n (%)
SG035-0004 Brentuximabvedotin	58	MW: 25,31 (24,25) MD: 14,02 (2,0 / 104,6)	MW: 25,58 (24,79) MD: 16,67 (1,2 / 110,0)	MW: 34,74 (41,30) MD: 16,8 (3,7 / 186,5)	MW: 1,66 (0,86) MD: 1,7 (0,4 / 2,9)	7 (12)	13 (22)

---

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

<sup>3</sup> Summe der Querschnittsflächen von mehr als 6 der größten dominanten Knoten oder nodalen Massen.

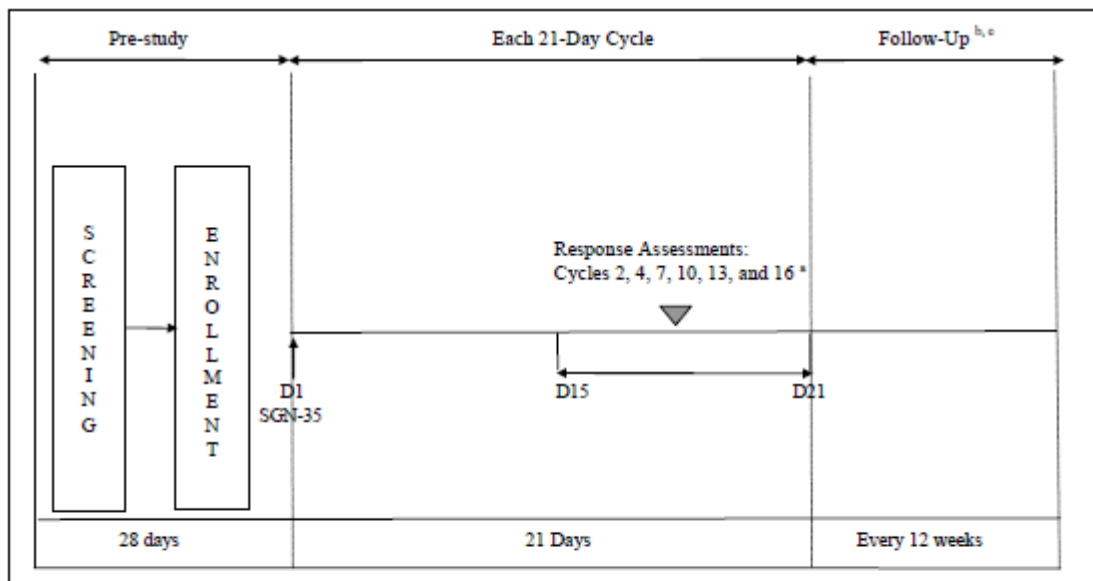
ALK: Anaplastische Lymphomkinase; BMI: Body-Mass-Index; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EKG: Elektrokardiogramm; HL: Hodgkin-Lymphom; IRF: Independent Review Facility (Unabhängige Auswertungsstelle); MW: Mittelwert; MD: Median; sALCL: systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma (systemisch anaplastisches großzelliges Lymphom); SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

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

Die Zulassungsstudie (SG035-0004) ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase II Studie, durchgeführt an 22 Studienzentren in den USA, Frankreich, Kanada, Belgien und dem Vereinigten Königreich Großbritannien und Nordirland. Es wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximabvedotin in der Dosierung von 1,8mg/kg als intravenöse Infusion untersucht. In die Studie eingeschlossen wurden weibliche und männliche Patienten ab 12 Jahren (Zentren in den USA, Kanada) bzw. 18 Jahren (europäische Zentren) mit r/r sALCL mit vorangegangener Erstlinien-Chemotherapie (Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Oncovin®, Prednisolon, CHOP) oder Kombinationschemotherapie-Regimen mit kurativem Ansatz. Insgesamt wurden 58 Patienten in die Studie aufgenommen.

Die Studie untersuchte die Gabe von Brentuximabvedotin 1,8mg/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.

Langzeit-Follow-up Beurteilungen (einschließlich krankheitsfreie Statusinformationen) werden alle 12 Wochen, bis zum Tod des Patienten oder Ende der Studie, je nachdem was zuerst eintritt, durchgeführt. Patienten, die die Studienbehandlung abgebrochen haben mit einer stabilen Erkrankung oder besser 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 zum Studienabschluss zu evaluieren, je nachdem, was früher eintritt. Bei Patienten, die die Studienteilnahme aus einem anderen Grund als Krankheitsprogression oder den Beginn einer protokollverletzenden Therapie abbrechen, wird alle 12 Wochen bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder eines Rezidiv eine CT-Untersuchung durchgeführt (siehe Abbildung 4)



- 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  $30 \pm 7$  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: (Seattle Genetics Inc., 2011c)

Abbildung 4: Studienschema SG035-0004

Ziel dieser Zulassungsstudie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximabvedotin als Monopräparat bei Patienten mit r/r sALCL zu evaluieren. Der primäre Endpunkt ist die ORR.

Insgesamt wurden 58 Patienten in die Studie SG035-0004 eingeschlossen. Das mediane Alter der 58 eingeschlossenen Patienten betrug 52 Jahre (Spannbreite von 14 bis 76). Die Mehrheit der Patienten war männlich (57%) und weiß (83%). Die in der Studie teilnehmenden Patienten wurden im Allgemeinen ambulant versorgt und konnten normalen Aktivitäten selbstständig nachkommen, wie durch einen ECOG Performance Status von 0 (33%) oder 1 (66%) indiziert. Eine Studienteilnahme mit einem ECOG Performance Status von 2 war nach Studienprotokoll nicht gestattet; dennoch wies ein Patient einen ECOG Performance Status von 2 auf. Die EKG Beurteilung bei Baseline war bei 31 Patienten normal (53%) und unnormal bei 24 Patienten (41%) – 3 Patienten (5%) erhielten keine EKG Untersuchung zur Baseline. Unnormale EKG Auswertungen bei Baseline waren klinisch nicht signifikant genug, um sich auf die Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit auszuwirken. 56 Patienten (97%) hatten ein nach zentralem pathologischem Review diagnostiziertes sALCL. Bei 2 Patienten (3%) wurde ein anaplastisches großzelliges Lymphom (Anaplastic Large-Cell Lymphoma, ALCL) nach zentralem pathologischem Review nicht bestätigt, da diese mit Hodgkin-Lymphom (HL) bzw. lymphoproliferativer Erkrankung diagnostiziert wurden.

Die meisten Patienten befanden sich im Krankheitsstadium IV (36%) und III (14%) und der Großteil der Patienten (72%) hatte einen negativen Status bezüglich der ALK). 62% der Patienten wiesen eine primär-refraktäre Erkrankung auf, d.h. sie hatten unter der Frontlinientherapie keine CR erreicht, bzw. innerhalb der ersten 3 Monate nach Therapie ein Rezidiv erlitten. Alle Patienten hatte bereits Chemotherapie-Regimen erhalten, 15 Patienten eine autologe SCT. Die Hälfte der Patienten war bezüglich der letzten Therapie rezidiert und die Hälfte refraktär. Es wurden keine relevanten klinischen Veränderungen bezüglich Vitalzeichen, körperlicher Untersuchung, Elektrokardiogrammen und ECOG Performance Status nach Behandlung mit Brentuximabvedotin im Vergleich zur Baseline beobachtet.

### Dauer der Behandlung

Die dargestellten Ergebnisse der Auswertung beziehen sich auf die Anzahl von 1 bis 16 Zyklen. Es zeigt sich, dass mehr als 50% der Patienten mehr als 7 Zyklen in der Studienphase erhalten hat. Die Verteilung der Patienten anhand der Gabe der Zyklen wird in nachfolgender Tabelle 4-33 verdeutlicht. Die mediane Anzahl der Zyklen liegt bei 7 Zyklen.

Tabelle 4-33: Anzahl der erhaltenen Zyklen

Anzahl der Zyklen	Patienten, N=58 n (%)
1	2 (3)
2	4 (7)
3	4 (7)
4	8 (14)
6	6 (10)
7	6 (10)
8	6 (10)
9	2 (3)
10	4 (7)
11	1 (2)
12	2 (3)
14	2 (3)
15	1 (2)
16	10 (17)

#### 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 4-34: 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		
SG035-0004	nein	nein	nein	nein	nein	nein

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.

Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Das Studiendesign der Zulassungsstudie SG035-0004 beinhaltet für die Bewertung des primären Endpunkts (objektive Ansprechrates) einen *independent read* und somit eine zentrale unabhängige Bewertung. Takeda Pharma sieht diese Maßnahme – trotz der verbleibenden Unsicherheiten durch das Fehlen einer Kontrollgruppe – als einen Aspekt, der die Aussagesicherheit der Ergebnisse erhöht.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1 Endpunkte – weitere Untersuchungen

###### 4.3.2.3.3.1.1 Gesamtüberleben – 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 4-35: Operationalisierung des Gesamtüberlebens – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SG035-0004	Definiert als Zeit vom Start der Studienbehandlung bis zum Zeitpunkt des Todes unabhängig von der Todesursache.

*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 4-36: Verzerrungsaspekte für das Gesamtüberleben nicht randomisierte Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung desITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
SG035-0004	nein	ja	nein	ja

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 Ergebnisse der Zulassungsstudie 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).

Die Auswertung der Mortalität wurde anhand der Evaluierung des OS während und nach der Behandlung mit der Studienmedikation durchgeführt. Das OS war definiert als Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Tod aufgrund jedweder Ursache. Wenn kein Nachweis über den eingetretenen Tod vorlag, wurde die Überlebenszeit zum letzten Zeitpunkt, als bekannt war, dass der Patient noch am Leben war, zensiert. Bei Patienten mit fehlender Evaluierung des Gesamtüberlebens nach Erhalt der ersten Dosis, wurde die Überlebenszeit am Tag 1 zensiert. Das OS wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode analysiert.

Die Resultate für den Endpunkt OS der Auswertung werden in Tabelle 4-37 dargestellt. Zum Zeitpunkt des Daten Cut-offs für die Erstellung des Studienberichts waren 39 der 58 Patienten

am Leben und 19 Patienten (33%)<sup>26</sup> verstorben. Das mediane Gesamtüberleben wurde anhand einer Kaplan-Meier-Analyse evaluiert und konnte bisher nicht erreicht werden. Die Spannweite lag zwischen 0,8 bis 23,8+ Monate. Die geschätzte Gesamtüberlebensrate nach 12 Monaten betrug 70% (95% KI (59; 82)).

Im nachfolgenden Kaplan-Meier-Plot (Abbildung 5) wird das Gesamtüberleben dargestellt.

Tabelle 4-37: Gesamtüberleben Kaplan-Meier-Methodik – weitere Untersuchungen

		<b>ITT-Set</b>	<b>Per-protocol-Set</b>
		<b>n=58</b>	<b>n=55</b>
<b>Anzahl der verstorbenen Patienten, n (%)</b>		<b>19 (33)</b>	<b>18 (33)</b>
<b>Geschätzte Rate Gesamtüberleben, in %, bei</b>	<b>3 Monaten (95% KI)</b>	93 (87; 100)	95 (89; 100)
	<b>6 Monaten (95% KI)</b>	83 (73; 92)	84 (74; 93)
	<b>9 Monaten (95% KI)</b>	76 (65; 87)	76 (65; 88)
	<b>12 Monaten (95% KI)</b>	70 (59; 82)	71 (59; 83)
	<b>15 Monaten (95% KI)</b>	66 (54; 79)	67 (54; 79)
	<b>18 Monaten (95% KI)</b>	66 (54; 79)	67 (54; 79)
	<b>21 Monaten (95% KI)</b>	66 (54; 79)	67 (54; 79)
	<b>24 Monaten (95% KI)</b>	66 (54; 79)	67 (54; 79)
<b>Gesamtüberleben (Monaten)</b>	<b>n</b>	58	55
	<b>Median</b>	-	-
	<b>95% KI</b>	-; -	-; -
	<b>25th-75th Perzentil</b>	9,4; -	9,4; -
	<b>Min. / Max.</b>	0,8 / 23,8+	1,2 / 23,8+

ITT: Intent-to-Treat ; KI: Konfidenzintervall

<sup>26</sup> Bei diesen Patienten ist es bekannt, dass der Tod eingetreten ist.



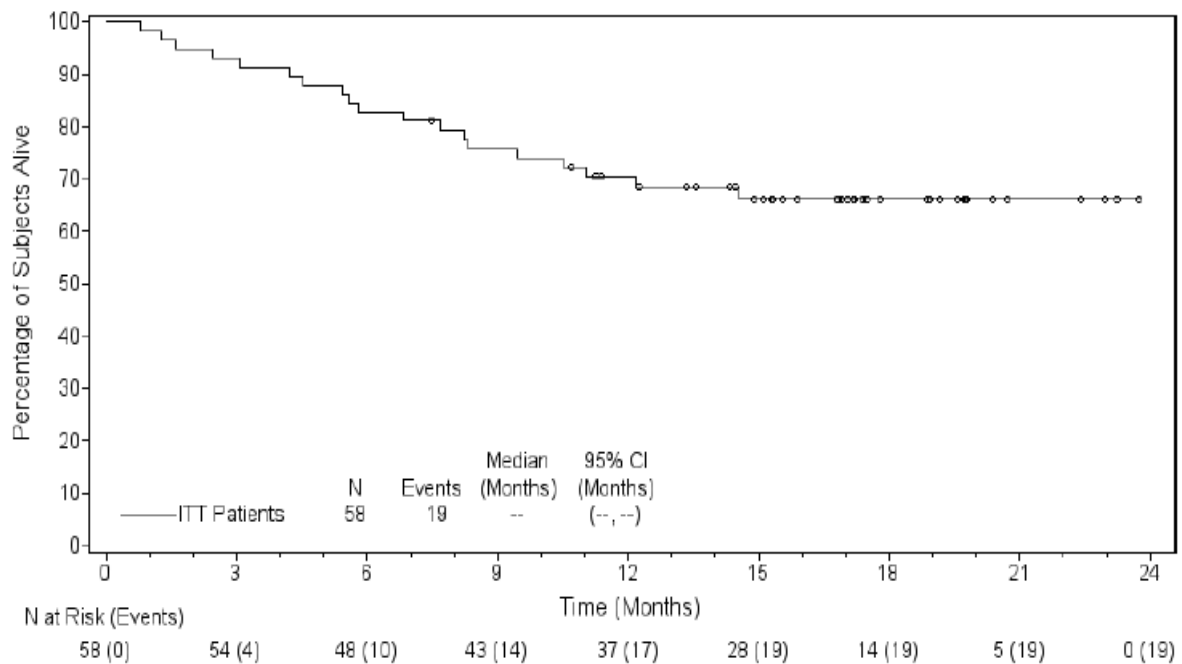


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot des Gesamtüberlebens – weitere Untersuchungen

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

Quelle: (Seattle Genetics Inc., 2011c)

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 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 4-38: Operationalisierung der Objektive Ansprechrate<sup>27</sup> gemäß IRF – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SG035-0004	<p>Anteil der Patienten mit eine CR oder PR im Beobachtungszeitraum. Das Ansprechen auf die Therapie wurde durch eine unabhängige Auswertungsstelle (IRF) anhand der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson et al., 2007) beurteilt. Patienten, deren Erkrankung zu Baseline falsch kategorisiert wurde, wurden als Non-responder analysiert</p> <p>Weitere Operationalisierungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maximale Tumorreduktion anhand der Summe der Querschnittsflächen<sup>28</sup>.</li> <li>• Dauer des objektiven Ansprechens</li> </ul>

CR: Complete Remission (Komplette Remission); IRF: Independent Review Facility (Unabhängige Auswertungsstelle); ORR: Objective Response Rate (Objektive Ansprechrate); PR: Partielle Remission

*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 4-39: Verzerrungsaspekte für die Objektive Ansprechrate gemäß IRF – nicht randomisierte Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte
SG035-0004	nein	ja	nein	ja

ITT: Intent-to-Treat

Aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Studie SG035-0004 als hoch eingestuft. Die Beurteilung 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.

<sup>27</sup> Anteil der Patienten mit CR und PR.

<sup>28</sup> Summe der Querschnittsflächen von mehr als 6 der größten dominanten Knoten oder nodalen Massen.

*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 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).

Die ORR ist der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie. Hierbei wurden alle Patienten in die Auswertung mit einbezogen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Evaluierung wurde durch eine unabhängige Auswertungsstelle (IRF) durchgeführt. Operationalisiert wird die ORR als Anteil der Patienten mit CR oder PR. Patienten, deren Erkrankung zu Baseline falsch kategorisiert wurde, wurden als Non-responder analysiert.

Insgesamt zeigten 50 der 58 Patienten (86%) ein objektives Ansprechen (95% KI (74,6; 93,9)). Die ORR war über alle Subgruppen hinweg konsistent (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2). Eine CR konnte bei 34 Patienten (59%) und eine PR bei 16 Patienten (28%) erreicht werden. Zwei Patienten wurde nach zentralem pathologischen Review nicht als an ALCL erkrankt identifiziert; diese werden als Non-Responder in der Beurteilung des primären Endpunkts gewertet (Kategorie HI=histologisch untauglich). Gemäß IRF Beurteilung, hatte sich bei 97% der Patienten die Tumorgröße reduziert (Tabelle 4-41).

Details zum objektiven Ansprechen auch hinsichtlich der Sensitivitätsanalyse für die Beurteilung durch den Prüfarzt sind in Tabelle 4-40 zu finden.

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

Tabelle 4-40: Objektive Ansprechrate nach Einschätzung durch das IRF und den Prüfarzt – weitere Untersuchungen

Zusammenfassung bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF								Objektive Ansprechrate (CR + PR) n (%)	Kontrollrate der Erkrankung (CR + PR + SDI) n (%)	95% KI zweiseitig, F-Verteilung		
	Bestes klinisches Ansprechen, n (%)									Objektives Ansprechen (CR + PR)	Komplette Remission (CR)	Krankheitskontrolle (CR + PR + SDI)
	N	CR	PR	SDI	PD	HI	NE					
<b>per ITT</b>	58	34 (59)	16 (28)	2 (3)	3 (5)	2 (3)	1 (2)	50 (86)	52 (90)	74,6; 93,9	44,9; 71,4	78,8; 96,1
<b>per protocol</b>	55	34 (62)	16 (29)	2 (4)	3 (5)	0 (0)	0 (0)	50 (91)	52 (95)	80,0; 97,0	47,7; 74,6	84,9; 98,9
Zusammenfassung bestes klinisches Ansprechen nach Beurteilung durch den Prüfarzt								Objektive Ansprechrate (CR + PR) n (%)	Kontrollrate der Erkrankung (CR + PR + SDI) n (%)	95% KI zweiseitig, F-Verteilung		
	Bestes klinisches Ansprechen, n (%)									Objektives Ansprechen (CR + PR)	Komplette Remission (CR)	Krankheitskontrolle (CR + PR + SDI)
	N	CR	PR	SDI	PD	HI	NE					
<b>per ITT</b>	58	35 (60)	13 (22)	4 (7)	2 (3)	2 (3)	2 (3)	48 (83)	52 (90)	70,6; 91,4	46,6; 73	78,8; 96,1

CR: Complete Remission (Komplette Remission); HI: Histologically ineligibile (histologisch untauglich); IRF: Independent Review Facility (Unabhängige Auswertungsstelle); ITT: Intent-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht evaluierbar; PD: Progrediente Erkrankung; PR: Partielle Remission; SDI: Stabile Erkrankung

Tabelle 4-41: Summe der Querschnittsflächen<sup>29</sup> nach Beurteilung durch IRF und Prüfarzt – weitere Untersuchungen

		ITT-Set	
		Beurteilung durch IRF	Beurteilung durch Prüfarzt
		n=58	
<b>Summe der Querschnittsflächen gemäß IRF bei Baseline (cm<sup>2</sup>)</b>	<b>n</b>	58	58
	<b>Mittelwert (SD)</b>	25,6 (24,8)	25,3 (24,3)
	<b>Median</b>	16,8	14,0
	<b>Min. / Max.</b>	1 / 110	2 / 105
<b>Maximale Reduktion* der Summe der Querschnittsflächen bei Baseline gemäß IRF (cm<sup>2</sup>)</b>	<b>n</b>	57	57
	<b>Mittelwert (SD)</b>	-76,4 (26,1)	-79,6 (28,7)
	<b>Median</b>	-83,0	-88,9
	<b>Min. / Max.</b>	-100 / 48	-100 / 49
<b>Patienten mit Summe der Querschnittsflächen-Reduktion bei Baseline, n (%)</b>		56 (97)	56 (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 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 4-42: Operationalisierung der Rate der CR gemäß IRF – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SG035-0004	Die Rate der kompletten Remission wurde in der Studie definiert als der Anteil der Patienten mit CR innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Die Beurteilung der Remission erfolgte durch einen zentralen unabhängigen <i>independent read</i> mithilfe bildgebender Verfahren gemäß der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson et al., 2007).

CR: Complete Remission (Komplette Remission); IRF: Independent Review Facility (unabhängige Auswertungsstelle)

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.

<sup>29</sup> Summe der Querschnittsflächen von mehr als 6 der größten dominanten Knoten oder nodalen Massen.

Tabelle 4-43: 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
SG035-0004	nein	ja	nein	ja

ITT: Intent-to-Treat

Aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotential 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.*

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie 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).

Die Rate der CR gemäß IRF ist definiert als Anteil der Patienten mit CR an allen Patienten gemäß der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma nach Cheson 2007 (Cheson et al., 2007). Die CR-Rate gemäß IRF und ihr zweiseitiges exaktes 95% KI wurden unter Verwendung der F-Verteilungs-Methode nach (Leemis und Trivedi, 1996) berechnet.

Im ITT-Set erreichten 34 (59%) der Patienten mit CR das beste klinische Ansprechen gemäß IRF. Dabei liegt das 95% KI für eine CR zwischen 44,9 und 71,4 veranschaulicht in Tabelle 4-44.

Wie in Tabelle 4-44 dargestellt, erreichten 34 Patienten (59%) nach Einschätzung durch das IRF eine CR. Dies entspricht einer CR-Rate von 59% bei 58 Patienten (95% KI (44,9; 71,4)).

Von den 34 Patienten, die in der Zulassungsstudie zu Brentuximabvedotin eine CR erreichten, waren zum Auswertungszeitpunkt 13 Patienten verstorben oder progredient

Tabelle 4-44: Rate der kompletten Remission gemäß IRF und Einschätzung durch den Prüfarzt – weitere Untersuchungen

	N	Komplette Remission	95% KI zweiseitig, F-Verteilung
per ITT, gemäß IRF	58	34 (59)	44,9; 71,4
per ITT, Beurteilung durch Prüfarzt	58	35 (60)	46,6; 73,0

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

Das Ergebnis der unkontrollierten Studie SG035-0004 wird im Folgenden in den Kontext alternativer Therapieoptionen gestellt.

### Historischer Vergleich:

Aufgrund der Seltenheit des rezidivierenden oder refraktären sALCL und des Fehlens einer Standardtherapie sind Patienten mit dieser Diagnose meist nur als eine kleine Subgruppe in Therapiestudien zu aggressiven Lymphomen untersucht. Um solche Berichte in der Literatur zu finden, wurde daher am 3. April 2011 eine breiter angelegte Suche in der PubMed-Datenbank durchgeführt. Berücksichtigt wurden alle klinischen Studien und retrospektiven Fallserien seit 2001 zu aggressiven rezidivierenden oder refraktären Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL), die wenigstens einen sALCL Patienten eingeschlossen hatten. Die Suche ergab 19 Phase I/II bzw. Phase II Studien mit insgesamt 752 Patienten. Von diesen litten 48 an sALCL und stellten damit zwischen 2,5% und 21,7% der Studienpopulation (Tabelle 4-45).

Tabelle 4-45: Charakteristika der Studien zu vergleichbaren Therapien

Studie	Regime	NHL (N)	Medianes Alter (Jahre)	sALCL (n)
Younes, 2001	Paclitaxel, topotecan	66	53	3
Machover, 2001	Dexamethasone, cytarabine, oxaliplatin	15	56	1
Chau, 2001	Dexamethasone, cytarabine, oxaliplatin	24	58	1
Seymour, 2002	Cisplatin, fludarabine, cytarabine	44	53	3
Van Besien, 2004	Ifosfamide, etoposide	84	47	4
Rizzieri, 2004	Low-dose paclitaxel	38	58	3
Crump, 2004	Gemcitabine, dexamethasone, cisplatin	51	57	3
Muller-Beissenhirtz, 2005	Gemcitabine, vinorelbine, prednisone	15	68	2
Oyan, 2005	Ifosfamide, idarubicin, etoposide	27	48	1
Biagi, 2005	Dexamethasone, ifosfamide, cisplatin, etoposide	40	56	1
Buckstein, 2006	Low-dose cyclophosphamide, high-dose celecoxib	32	64	3
Smith, 2006	Doxorubicin, topotecan	25	58	2
Dang, 2007	Denileukin diftitox	27	55	3
Schütt, 2007	Dexamethasone, ifosfamide, cytarabine, etoposide	59	48	6
Moskowitz, 2007	Ifosfamide, carboplatin, etoposide ± PEG-rHuMGDF	38	44	3
Sym, 2009	Etoposide, methyl-prednisolone, cytarabine, oxaliplatin	27	54	1
Rodriguez, 2009	Lioposomal vincristine sulfate	77	60	2
Dueck, 2010	Lenalidomide	23	65	5
Younes, 2010	Mapatumumab	40	60	1

Eine meta-analytische Zusammenfassung der CR-Raten ergab eine Gesamtschätzer für die CR von 18% (95%-KI: (95% KI: 11,3; 24,5)) (zur Methodik, siehe (Liu, 2011)). Die Rate der CR in der Studie SG035-0004 überstieg diese Rate deutlich 59% (95% KI: 44,9; 71,4). Der statistische Test ergibt einen signifikanten Unterschied ( $p < 0,0001$ ) (Abbildung 6).



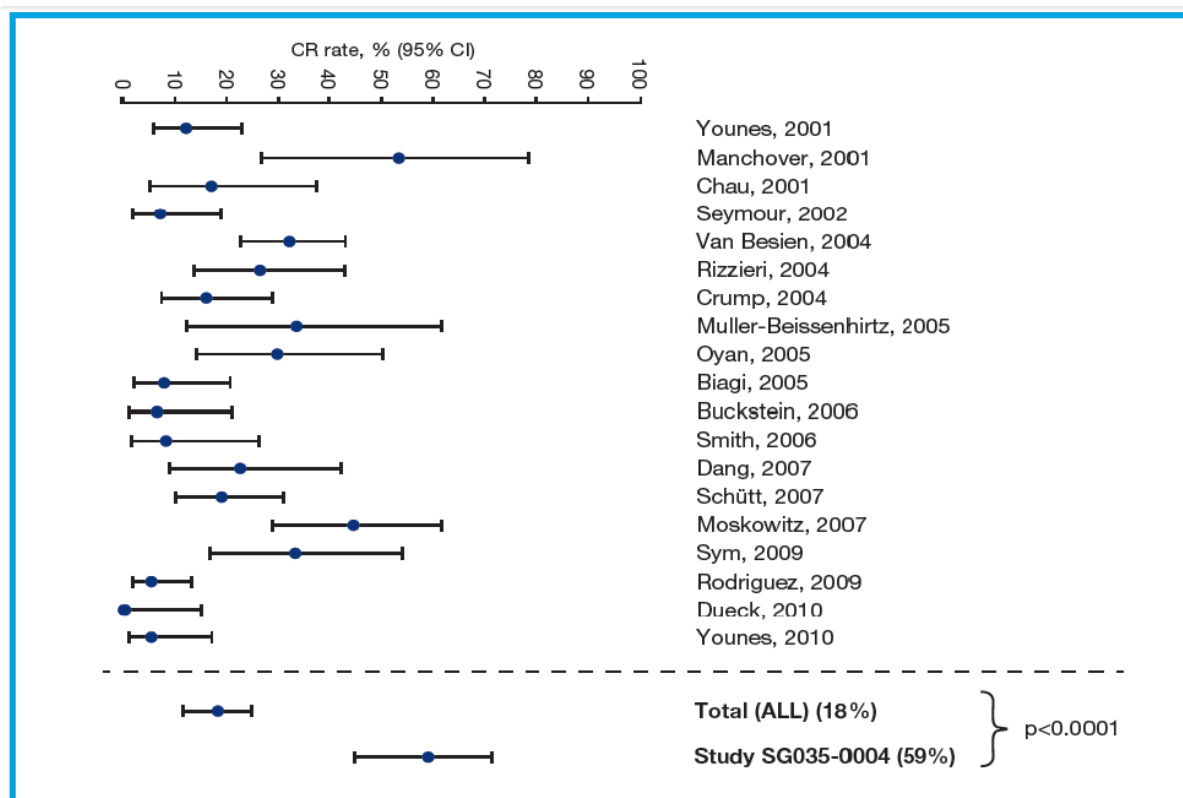


Abbildung 6: Meta-Analyse der Studien mit vergleichbaren Arzneimitteln – weitere Untersuchungen

Auch zwei weitere Phase II Studien mit von der FDA zugelassenen Substanzen zur Behandlung von peripheren/kutanen T-Zell-Lymphomen, die nach der Datenbanksuche publiziert worden sind, belegen diesen Trend. In der Studie von Coiffier wurden 130 Patienten mit rezidivierendem oder refraktären peripherem T-Zell-Lymphom (davon 22 mit sALCL) mit Romidepsine behandelt. Es ergab sich eine ORR von 25%, darin enthalten sind 15% CR. Die entsprechenden Werte für die sALCL-Gruppe waren eine ORR von 24% und eine CR von 19%. O'Conner behandelte 111 Patienten mit derselben Diagnose mit Pralatrexate. Bei den 17 Patienten in der sALCL-Gruppe ergab sich eine ORR von 35%, für die gesamte Studienpopulation lag sie bei 29%.

#### Limitierungen des historischen Vergleichs/Weitere Betrachtungen

Das sALCL ist eine seltene Erkrankung, und das rezidivierende oder refraktäre sALCL ist sogar noch seltener, so dass es nur wenige Daten zu Therapieergebnissen gibt. Ein weiterer komplizierender Aspekt ist die Tatsache, dass Daten über wiederkehrende sALCL typischerweise nur in Zusammenhang großen Studien zu aggressiven Lymphomen berichtet werden, wo Patienten mit dieser Diagnose nur eine kleine Untergruppe darstellen. Außerdem haben diese Patienten in der Regel schon eine Stammzelltransplantation erhalten, während dies nur für 26% der Patienten aus der Studie SG035-0004 zutrifft. Eine weiterführende Literaturrecherche wurde von Takeda Pharma in Beantwortung der Behördenfragen (Tag180) präsentiert (Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd., 2012). Die

Resultate zeigen, dass die Ergebnisse hinsichtlich CR von 59% und die ORR von 86%, die bei alleiniger Gabe von Brentuximabvedotin bei rezidivierendem oder refraktärem sALCL erreicht werden, vergleichbar sind mit den Ergebnissen, die in einer Erstlinientherapie mit mehreren Chemotherapeutika auftreten. Darüber hinaus zeigt sich Brentuximabvedotin gegenüber einem Regime wie EPOCH ESHAP oder ICE in einer Salvagetherapie als überlegen (Tabelle 4-46).

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

Tabelle 4-46: Outcomes von Studien mit Hochdosis-Chemotherapie mit ASCT

Referenz	Regime	Indikation	Anzahl ALCL Patienten n (gesamt)	Medianes Alter	Anzahl bisheriger Chemotherapien	refraktär nach Erstlinien-therapie	vorangegangene ASCT	berichtete Endpunkte für ALCL
SG035-0004	Brentuximab-vedotin	sALCL	58 (58)	52	2 (1-6)	19%	26%	<b>ORR:</b> 86% <b>CR:</b> 59% <b>PFS:</b> 14,3 Monate
Jagasia (2004)	HDCT+ASCT	ALCL	16 (28)	39	1	6%	100%	<b>OS:</b> 3 Jahre: 86% <b>EFS:</b> 3 Jahre: 50%
Jantunen (2004)	HDCT+ASCT	ALCL (auch primäre kutane ALCL)	14 (37)	46	0	nicht angegeben	100%	<b>OS:</b> 5 Jahre: 85% (geschätzt) <b>PFS:</b> 5 Jahre: 44% (alle Kohorten mit peripherem T-Zell-Lymphom, geschätzt)
Zamkoff (2004)	HDCT+ ASCT	ALK-ALCL	16 (16)	52	1	nicht angegeben	100%	<b>PFS:</b> 16 Wochen <b>OS:</b> 72 Wochen 1 Jahr OS ≈ 59%

Quelle: (Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd., 2012)

**4.3.2.3.3.1.4 Progressionsfreies Überleben 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 4-47: Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens gemäß IRF – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SG035-0004	Die Zeit von Behandlungsbeginn bis zur ersten Dokumentation der objektiven Tumorprogression oder Tod.

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 4-48: Verzerrungsaspekte für das progressionsfreie Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
SG035-0004	nein	ja	nein	ja

ITT: Intent-to-Treat

Im Rahmen der Studie SG035-0004 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 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).

Das PFS gemäß IRF ist definiert als Zeitraum von Behandlungsbeginn innerhalb der Studie bis zur ersten Dokumentation der Tumorprogression oder zum Tod aufgrund jedweder Ursache – je nachdem was zuerst eintrat. Das PFS wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode analysiert. Das PFS wurde für Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Analyse noch in der Studie befanden und keine Tumorprogression aufwiesen, Patienten, die eine andere Tumorbehandlung als die Studienmedikation oder Stammzelltransplant erhielten, sowie Patienten, die vor der Dokumentation einer Tumorprogression aus der Studie ausgeschlossen wurden, jeweils am Tage nach der letzten radiologischen Kontrolle zensiert. Bei Patienten ohne Evaluation des Tumoransprechens nach der ersten Dosis, wurde die Ereigniszeit am ersten Tag zensiert.

Von 58 Patienten des ITT-Sets, 26 verblieben ohne Progression, 32 Patienten (55%) hatten entweder eine Krankheitsprogression gemäß IRF oder verstarben. Die mediane progressionsfreie Zeit, nach Kaplan-Meier Schätzung, betrug 14,3 Monate (95% KI (6,9; -)). Die PFS nahm Werte im Bereich von 0,8 bis 23,6+ Monaten an. Nach 12 Monaten lag die geschätzte PFS-Rate bei 54% (95% KI (41; 67)). Die Ergebnisse werden in Tabelle 4-49 dargestellt.

Tabelle 4-49: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF (Kaplan-Meier Methodik) – weitere Untersuchungen

		ITT-Analyse	PP Analyse
		n=58	n=55
<b>Anzahl der Patienten mit PD oder Tod, n (%)</b>		32 (55)	31 (56)
<b>Geschätzte progressionsfreie Rate, in %, bei</b>	<b>3 Monaten (95% KI)</b>	81 (71; 91)	82 (71; 92)
	<b>6 Monaten (95% KI)</b>	65 (53; 77)	65 (52; 78)
	<b>9 Monaten (95% KI)</b>	58 (45; 71)	57 (44; 71)
	<b>12 Monaten (95% KI)</b>	54 (41; 67)	54 (40; 67)
	<b>15 Monaten (95% KI)</b>	47 (34; 61)	47 (33; 60)
	<b>18 Monaten (95% KI)</b>	42 (28; 56)	41 (27; 55)
	<b>21 Monaten (95% KI)</b>	37 (22; 52)	36 (20; 51)
	<b>24 Monaten (95% KI)</b>	37 (22; 52)	36 (20; 51)
<b>Progressionsfreies Überleben (in Monaten)</b>	<b>n</b>	58	55
	<b>Median</b>	14,3	14,3
	<b>95% KI</b>	6,9; -	6,9; -
	<b>25th-75th Perzentil</b>	3,6; -	3,6; -
	<b>Min. / Max.</b>	0,8 / 23,6+	0,9 / 23,6+

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

Um die Resultate bezüglich des PFS in Kontext zu setzen wurde (prospektiv geplant) ein intra-individueller Vergleich durchgeführt. Intra-individuell bedeutet hier, dass für jeden Patienten der Studie SG035-0004 das PFS unter Brentuximabvedotin in Relation gesetzt wurde zu dem PFS unter der letzten der bisherigen Behandlungen. Das PFS (Beurteilung durch den Prüfarzt) unter Brentuximabvedotin (Beurteilung ebenfalls durch den Prüfarzt) zeigte sich mit einer medianen PFS Zeit von 14,5 Monaten dem unter der letzten der bisherigen Behandlungen (medianes PFS 5,9 Monate) überlegen (Hazard ratio (HR) 0.44,  $p < 0.001$ ); Der überwiegende Teil (91%) der letzten bisherigen Behandlungen waren Kombinationschemotherapien, die mit oder ohne ASCT eingesetzt wurden.

In Abbildung 3 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.

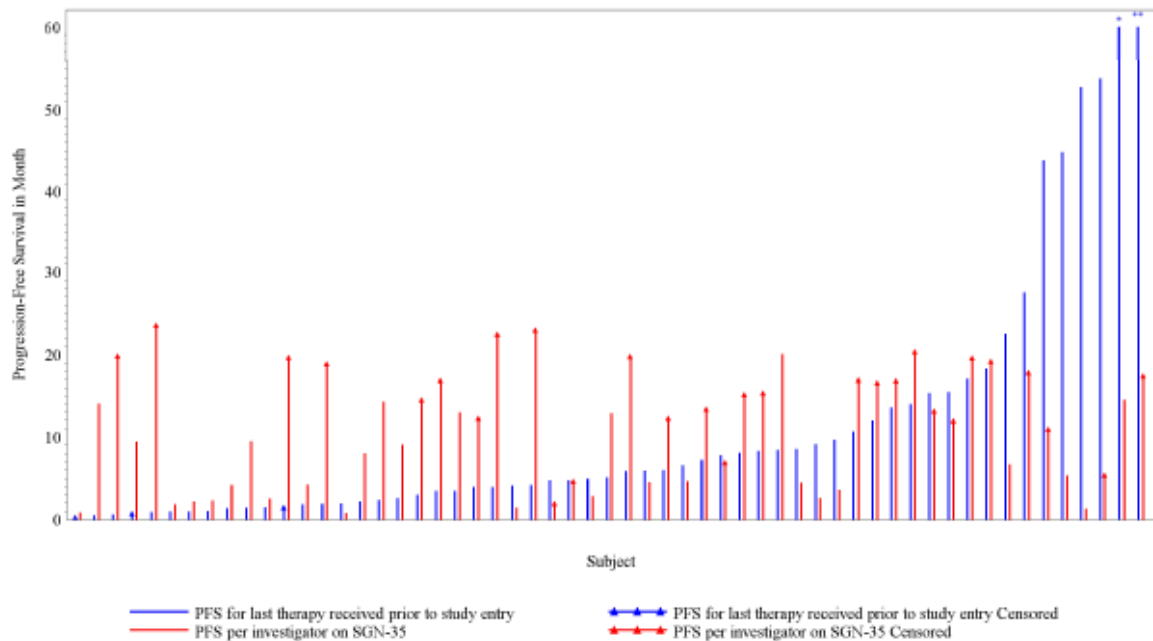


Abbildung 7: Intra-individueller Vergleich des PFS unter Brentuximabvedotin und des PFS unter der letzten der bisherigen Therapie – weitere Untersuchungen

#### 4.3.2.3.3.1.5 Ereignisfreies Überleben– 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 ereignisfreien Überlebens– weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SG035-0004	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).

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 ereignisfreie Überleben– weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung desITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
SG035-0004	nein	ja	nein	ja

ITT: Intent-to-Treat

Im Rahmen der Studie SG035-0004 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 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).

Weitere Analysen von Endpunkten erfolgten für das EFS (EFS; Zeitpunkt bis zum Versagen der Therapie). Dieses war definiert als Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zu jedwedem 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). Für diesen Endpunkt basiert die Krankheitsprogression auf der Einschätzung des Ansprechens durch den Prüfarzt. Das EFS wurde zensiert für die letzte Follow-up Untersuchung, wenn keine der bereits genannten Ereignisse während der Studie aufgetreten sind. Das EFS wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode analysiert.

Zum Zeitpunkt des Datenbankschlusses hatten 44 Patienten (76%) eine Krankheitsprogression oder die Behandlung abgebrochen (ITT-Set). Das mediane EFS betrug nach Kaplan-Meier-Analyse 6,7 Monaten bei einem 95% KI (4,2; 9,5) und einer Spannweite von 0 bis 23,8+ (siehe Tabelle 4-52). Die geschätzte EFS-Rate bei 12 Monaten betrug 31% (95% KI (19%; 43%)).



Tabelle 4-52: Ereignisfreies Überleben – weitere Untersuchungen

		ITT-Set
		n=58
<b>Anzahl der Patienten mit PD oder Behandlungsabbruch, n (%)</b>		44 (76)
<b>Geschätzte Ereignisfreie Rate, in %, bei</b>	<b>3 Monaten (95% KI)</b>	72 (61; 84)
	<b>6 Monaten (95% KI)</b>	52 (39; 65)
	<b>9 Monaten (95% KI)</b>	43 (30; 56)
	<b>12 Monaten (95% KI)</b>	31 (19; 43)
	<b>15 Monaten (95% KI)</b>	25 (14; 36)
	<b>18 Monaten (95% KI)</b>	25 (14; 36)
	<b>21 Monaten (95% KI)</b>	19 (5; 33)
	<b>24 Monaten (95% KI)</b>	19 (5; 33)
<b>Progressionsfreies Überleben (Monaten)</b>	<b>n</b>	58
	<b>Median</b>	6,7
	<b>95% KI</b>	4,2; 9,5
	<b>25th-75th Perzentil</b>	2,4; 20,0
	<b>Min. / Max.</b>	0 / 23,8+

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

#### 4.3.2.3.1.6 Rückgangrate 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 4-53: Operationalisierung der Rückgangrate B-Symptomatik – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SG035-0004	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. Weiterhin wurde die Zeit bis zum Rückgang der B-Symptomatik (relativ zum Studienbeginn) berichtet

*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 die Rückgangrate B-Symptomatik – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung desITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
SG035-0004	nein	ja	nein	ja

ITT: Intent-to-Treat

Im Rahmen der Studie SG035-0004 wurde keine Randomisierung, Verblindung und Gruppeneinteilung 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 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).

Die Verbesserung des Gesundheitszustandes wurde anhand des Endpunktes „Rückgangrate der B-Symptomatik“ evaluiert. Diese war definiert als Anteil der Patienten mit Lymphom-assoziierte B-Symptomatik bei Baseline, welche ein Verschwinden aller B-Symptome zu jeglicher Zeit während der Behandlungsdauer erreicht haben. Für die Patienten, die eine B-Symptomatik bei Baseline aufwiesen, wurde die Rückgangrate der B-Symptomatik und ihr zweiseitiges exaktes 95% KI unter Verwendung der F-Verteilungs-Methode nach (Leemis und Trivedi, 1996) berechnet. Zusätzlich wurde eine Kreuzkalkulation des objektiven Ansprechens versus Rückgang der B-Symptomatik für solche Patienten dargestellt, die jedwede Art von B-Symptomen bei Baseline aufwiesen.

Bei 17 Patienten mit einer vorhandenen B-Symptomatik bei Baseline-Erhebung, waren bei 14 von 17 Patienten (82%) und einem 95% KI (56,6; 96,2) im weiteren Studienverlauf keine B-

Symptome mehr vorhanden werden (Tabelle 4-55). Von diesen 17 Patienten konnten 15 Patienten eine CR oder PR erreichen. Ein Patient erfuhr eine Krankheitsprogression (PD) und ein Patient konnte nicht gewertet werden (Nicht evaluierbar, NE). Die mediane Zeit bis zum Rückgang betrug nach Kaplan-Meier-Analyse 3,14 Wochen (Spannweite von 0,3 bis 9,1). Es ist anzunehmen, dass ein Zusammenhang zwischen Erreichen eines objektiven Ansprechens und dem Abklingen der B-Symptomatik besteht.

Tabelle 4-55: Rückgangrate der B-Symptomatik – weitere Untersuchungen

		ITT-Set	Per-protocol-Set
		n=17	n=16
<b>Anzahl der Patienten mit B-Symptomatik Rückgang, n (%)</b>		14 (82)	14 (88)
	<b>95% KI</b>	56,6; 96,2	61,7; 98,4
<b>Zeit bis zum B-Symptomatik Rückgang (Wochen)</b>	<b>n</b>	14	14
	<b>Mittelwert (SD)</b>	3,78 (2,53)	3,78 (2,53)
	<b>Median</b>	3,14	3,14
	<b>Min. / Max.</b>	0,3 / 9,1	0,3 / 9,1

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

#### 4.3.2.3.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse– 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 von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SG035-0004	<p>Anteil der Patienten mit mindestens einem UE</p> <p>Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE</p> <p>Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse</p> <p>Grad 3+.....</p> <p>UE wurden anhand des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) kodiert und entsprechend der Systemorganklassen und bevorzugte Bezeichnung klassifiziert. Weiterhin wurde der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse 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>

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von Nebenwirkungen); MedDRA: Medizinische Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; NCI: National Cancer Institute; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

*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 unerwünschte Ereignisse– weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
SG035-0004	nein	ja	nein	ja

ITT: Intent-to-Treat

Im Rahmen der Studie SG035-0004 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 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).

Insgesamt wurden während der Studiendauer 255 einzelne unerwünschte Ereignisse (UE) berichtet.

Bei 58 Patienten (100%) trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf. Dabei war bei 53 Patienten (91%) 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 u.a. (siehe Tabelle 4-59): periphere sensorische Neuropathie (41%), Übelkeit (40%), Müdigkeit (38%), Pyrexie (34%), Diarrhoe (29%), Hautausschlag (24%), Obstipation (22%) und Neutropenie (21%).

Behandlungsassoziierte und behandlungsbedingte UE, die bei  $\geq 10\%$  der Patienten auftraten werden in Tabelle 4-60 ausführlich dargestellt und nach bevorzugten Bezeichnung gelistet. Die häufigsten Ereignisse sind hierbei die periphere sensorische Neuropathie (24 Patienten), Übelkeit (15 Patienten) und Müdigkeit (13 Patienten).

Die häufigste Ursache eines Behandlungsabbruchs aufgrund von UE war die periphere sensorische Neuropathie. UE, welche zum Behandlungsabbruch führten, werden in Tabelle 4-62 dargestellt. UE mit einem Schweregrad  $\geq 3$ , welche bei mehr als 2 Patienten auftraten waren u.a.: Neutropenie (21%), Thrombozytopenie (14%), periphere sensorische Neuropathie (12%) und Anämie (7%), siehe Tabelle 4-61. Während der Studiendauer hatten 21 Patienten (36%) unerwünschte Ereignisse Grad 3, 9 Patienten (16%) hatten Ereignisse Grad 4 und 6 Patienten (10%) hatte ein schwerstes (fatales) unerwünschtes Ereignis Grad 5 (siehe Tabelle 4-58).

Tabelle 4-58: Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse– weitere Untersuchungen

<b>Patienten, N=58</b>		<b>n (%)</b>
<b>Gesamtzahl einzelner UE</b>		255
<b>UE</b>		58 (100)
<b>Maximale Schwerwiegende UE</b>	<b>Grad 1</b>	5 (9)
	<b>Grad 2</b>	17 (29)
	<b>Grad 3</b>	21 (36)
	<b>Grad 4</b>	9 (16)
	<b>Grad 5</b>	6 (10)
	<b><math>\geq</math>Grad 3</b>	36 (62)
<b>Behandlungsassoziertes UE</b>		53 (91)
<b>Behandlungsabbruch aufgrund eines UE</b>		16 (28)

UE: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-59: Unerwünschte Ereignisse, Auftreten  $\geq 10\%$  bei Patienten – weitere Untersuchungen

<b>Bevorzugte Bezeichnung, N=58</b>	<b>n (%)</b>
irgendein Ereignis	58 (100)
Periphere sensorische Neuropathie	24 (41)
Übelkeit	23 (40)
Müdigkeit	22 (38)
Pyrexie	20 (34)
Diarrhoe	17 (29)
Hautausschlag	14 (24)
Obstipation	13 (22)
Neutropenie	12 (21)
Dyspnoe	11 (19)
Infektion der oberen Atemwege	11 (19)
Kopfschmerz	11 (19)
Pruritus	11 (19)
Erbrechen	10 (17)
Husten	10 (17)
Agrypnie	9 (16)
Myalgie	9 (16)
Schwindel	9 (16)
Vermindert Appetit	9 (16)
Alopezie	8 (14)
Gewichtsverlust	8 (14)
Kälteschauer	8 (14)
Muskelspastik	8 (14)
Peripheres Ödem	8 (14)
Schmerzen Extremitäten	8 (14)
Thrombozytopenie	8 (14)
Anämie	6 (10)
Hauttrockenheit	6 (10)
Lymphadenopathie	6 (10)
Schmerzen	6 (10)

Tabelle 4-60: Behandlungsbedingte (related) unerwünschte Ereignisse, Auftreten  $\geq 10\%$  bei Patienten – weitere Untersuchungen

<b>Bevorzugte Bezeichnung, N=58</b>	<b>n (%)</b>
irgendein Ereignis	53 (91)
Periphere sensorische Neuropathie	24 (41)
Übelkeit	15 (26)
Müdigkeit	13 (22)
Diarrhoe	11 (19)
Neutropenie	10 (17)
Myalgie	9 (16)
Erbrechen	8 (14)
Infektion der oberen Atemwege	7 (12)
Obstipation	7 (12)
Alopezie	6 (10)
Hautausschlag	6 (10)
Pyrexie	6 (10)

Tabelle 4-61: Unerwünschte Ereignisse  $\geq$  Grad 3, Auftreten bei  $\geq 2$  Patienten – weitere Untersuchungen

<b>UE <math>\geq</math> Grad 3, Auftreten bei <math>\geq 2</math> Patienten</b>	
<b>Bevorzugte Bezeichnung, N=58</b>	<b>n (%)</b>
irgendein Ereignis	36 (62)
Neutropenie	12 (21)
Thrombozytopenie	8 (14)
periphere sensorische Neuropathie	7 (12)
Anämie	4 (7)
Anaplastisches großzelliges Lymphom mit t- und null-Zellen-Typ Rezidiv	3 (5)
Müdigkeit	3 (5)
Diarrhoe	2 (3)
Erbrechen	2 (3)
Gewichtsverlust	2 (3)
Hypokalemia	2 (3)
Infektion der Harnwege	2 (3)
Mykose fungoides	2 (3)
Periphere motorische Neuropathie	2 (3)
Schmerzen Extremitäten	2 (3)
Tiefe Venenthrombose	2 (3)

UE: Unerwünschtes Ereignis



Tabelle 4-62: Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten – weitere Untersuchungen

<b>Behandlungsabbruch</b>	
<b>Bevorzugte Bezeichnung, N=58</b>	<b>n (%)</b>
irgendein Ereignis	16 (28)
periphere sensorische Neuropathie	6 (10)
Akutes Nierenversagen	1 (2)
Anaplastisches großzelliges Lymphom mit T- und Null-Zellen-Typ Rezidiv	1 (2)
Anstieg Transaminase	1 (2)
Demyelisierende Polyneuropathie	1 (2)
Dermatitis	1 (2)
Intrakranielle Hämorrhagie	1 (2)
Neuralgie	1 (2)
Nierenversagen	1 (2)
Plötzlicher Tod	1 (2)
Verschluss der Netzhautvene	1 (2)

#### 4.3.2.3.3.1.8 Tod und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse– weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung Tod und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
SG035-0004	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 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.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von Nebenwirkungen); MedDRA: Medizinische Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; NCI: National Cancer Institute

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 4-64: Verzerrungsaspekte für Tod und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
SG035-0004	nein	ja	nein	ja

ITT: Intent-to-Treat

Im Rahmen der Studie SG035-0004 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 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).

Die Gesamtzahl einzelner SUE wurde anhand der bevorzugten Bezeichnung gebildet. Insgesamt wurden während der Studiendauer 52 einzelne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet (siehe Tabelle 4-65).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 43% der Studienteilnehmer (25 Patienten) auf. Dabei traten folgende schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei  $\geq 2$  Patienten auf: Anaplastisches großzelliges Lymphom mit T- und Null-Zellen-Typ Rezidiv (3 Patienten), supraventrikuläre Arrhythmie (2 Patienten), Schmerzen der Extremitäten (2 Patienten), Infektion der Harnwege (2 Patienten) und septischer Schock (2 Patienten).

Von 58 Patienten, welche die Studienmedikation erhalten haben, erlitten 11 Patienten (19%) mindestens ein behandlungsassoziiertes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (16 behandlungsassoziierte SUE).

Von 58 Patienten sind 19 Patienten (33%) verstorben (Daten cut-off 13.07.2011). Hiervon waren 13 Todesfälle (22%) erkrankungsbedingt. Dabei verstarben 6 Patienten innerhalb von 30 Tagen und 30 Patienten nach mehr als 30 Tagen nach der letzten Dosis Brentuximabvedotin.

Tabelle 4-65: Zusammenfassung schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Patienten, N=58	n (%)
Gesamtzahl einzelner SUE	52
SUE	25 (43)
Behandlungsbedingtes (related) SUE	11 (19)

SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

#### 4.3.2.3.3.2 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.*

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

- Alter (12-17 Jahre, 18-64 Jahre,  $\geq 65$  Jahre)
- Alter (12-40 Jahre,  $>40$  Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Baseline Gewicht ( $\leq 100$ kg,  $>100$ kg)
- vorangegangene Strahlentherapie (ja, nein)
- ECOG Performance Status zur Baseline (0, 1)
- Baseline B-Symptomatik (vorhanden, nicht vorhanden)
- Anzahl der vorangegangenen Behandlungen, inklusive ASCT (=1,  $>1$ )
- Vorangegangene ASCT (ja, nein)
- Rezidivierter versus refraktärer Status
- Primäre refraktäre Erkrankung (ja, nein)
- ALK Status (positiv, negativ)

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 12 bis 17 Jahre, 18 bis 64 Jahre und ≥65 Jahre

Tabelle 4-66: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF, nach Alter – weitere Untersuchungen

Alter in Jahren	N	Bestes klinisches Ansprechen						Objektive Rate des Ansprechens (CR + PR) n (%)	Kontrollrate der Erkrankung (CR + PR + SDI) n (%)	95% KI zweiseitig, F-Verteilung		
		CR n (%)	PR n (%)	SDI n (%)	PD n (%)	HI n (%)	NE n (%)			Objektives Ansprechen (CR + PR)	Komplette Remission (CR)	Krankheits- kontrolle (CR + PR + SDI)
12-17	4	4 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (100)	4 (100)	39,8; 100,0	39,8; 100,0	39,8; 100,0
18-64	45	25 (56)	12 (27)	2 (4)	3 (7)	2 (4)	1 (2)	37 (82)	39 (87)	67,9; 92,0	40,0; 70,4	73,2; 94,9
≥65	9	5 (56)	4 (44)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (100)	9 (100)	66,4; 100,0	21,2; 86,3	66,4; 100,0
Total	58	34 (59)	16 (28)	2 (3)	3 (5)	2 (3)	1 (2)	50 (86)	52 (90)	74,6; 93,9	44,9; 71,4	78,8; 96,1

CR: Complete Remission (Komplette Remission); HI: Histologically ineligible (Histologisch untauglich); KI: Konfidenzintervall; NE: nicht evaluierbar; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung); PR: Partielle Remission, SDI: Stable Disease (Stabile Erkrankung)

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

Tabelle 4-67: Dauer des objektiven Ansprechens gemäß IRF, nach Alter – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit objektivem Ansprechen		Dauer des objektiven Ansprechens (Monate)			
Alter in Jahren	N		Anzahl der Patienten mit folgender PD oder Tod	Median	95% KI	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
12-17	4	4	1	-	4,9; -	-; -	4,9 / 15,7+
18-64	45	37	20	15,5	5,7; -	2,1; -	0,7 / 21,7+
≥65	9	9	6	12,6	0,1; -	3,0; 13,0	0,1 / 16,3+
Total	58	50	27	13,2	5,7; -	2,1; -	0,1 / 21,7+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

Tabelle 4-68: Dauer des objektiven Ansprechens bei Patienten mit komplettem Ansprechen gemäß IRF, nach Alter – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit komplettem Ansprechen		Dauer des objektiven Ansprechens (Monate)			
Alter in Jahren	N		Anzahl der Patienten mit folgender PD oder Tod	Median	95% KI	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
12-17	4	4	1	-	4,9; -	-; -	4,9 / 15,7+
18-64	45	25	9	-	13,2; -	13,0; -	0,7 / 21,7+
≥65	9	5	3	13,0	5,6; -	12,6; -	5,6 / 16,3+
Total	58	34	13	-	13,0; -	12,9; -	0,7 / 21,7+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

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

Tabelle 4-69: Zeit bis zum objektiven bzw. kompletten Ansprechen gemäß IRF, nach Alter – weitere Untersuchungen

		Zeit bis zum objektiven Ansprechen (Wochen) gemäß IRF, nach Alter				Zeit bis zum kompletten Ansprechen (Wochen) gemäß IRF, nach Alter			
		Anzahl der Patienten mit objektivem Ansprechen				Anzahl der Patienten mit komplettem Ansprechen			
Alter in Jahren	N	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
12-17	4	4	7,75 (4,18)	5,93	5,1 / 14,0	4	19,46 (7,87)	17,14	13,3 / 30,3
18-64	45	37	6,82 (2,38)	6,00	4,3 / 12,1	25	12,14 (7,54)	11,86	5,1 / 41,1
≥65	9	9	6,75 (2,38)	5,29	5,0 / 11,4	5	19,00 (18,00)	11,14	5,9 / 50,3
Total	58	50	6,88 (2,49)	5,86	4,3 / 14,0	34	14,01 (9,81)	11,93	5,1 / 50,3

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

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

Tabelle 4-70: Gesamtüberleben, nach Alter – weitere Untersuchungen

Alter in Jahren	N	Anzahl der Todes- fälle, n (%)	Geschätzte Gesamtüberlebensrate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Gesamtüberleben (Monate)			
			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)	Me- dian	95% KI	25%- 75% Per- zentil	Min. / Max.
12-17	4	1 (25)	100 (100; 100)	100 (100; 100)	100 (100; 100)	75 (33; 100)	75 (33; 100)	75 (33; 100)	75 (33; 100)	75 (33; 100)	-	10,5; -	-; -	10,5 / 17,2+
18-64	45	15 (33)	93 (86; 100)	80 (68; 92)	73 (60; 86)	69 (55; 82)	66 (51; 80)	66 (51; 80)	66 (51; 80)	66 (51; 80)	-	14,6; -	8,3; -	0,8 / 23,8+
≥65	9	3 (33)	89 (68; 100)	89 (68; 100)	78 (51; 100)	78 (51; 100)	65 (32; 97)	65 (32; 97)	65 (32; 97)	65 (32; 97)	-	1,2; -	12,2; -	1,2 / 23,3+
Total	58	19 (33)	93 (87; 100)	83 (73; 92)	76 (65; 87)	70 (59; 82)	66 (54; 79)	66 (54; 79)	66 (54; 79)	66 (54; 79)	-	-; -	9,4; -	0,8 / 23,8+

KI: Konfidenzintervall



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

Tabelle 4-71: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF, nach Alter – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit PD oder Tod, n (%)	Geschätzte progressionsfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Progressionsfreies Überleben (Monate)			
Alter in Jahren	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	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
12-17	4	1 (25)	- (-; -)	- (-; -)	75 (33; 100)	75 (33; 100)	75 (33; 100)	75 (33; 100)	75 (33; 100)	75 (33; 100)	-	8,1; -	-; -	8,1 / 16,9+
18-64	45	25 (56)	77 (65; 90)	61 (47; 76)	57 (42; 71)	52 (37; 67)	46 (31; 61)	42 (27; 58)	38 (21; 54)	38 (21; 54)	14,1	4,7; -	3,1; -	0,8 / 23,6+
≥65	9	6 (67)	89 (68; 100)	67 (36; 97)	56 (23; 88)	56 (23; 88)	37 (0; 74)	19 (0; 50)	19 (0; 50)	19 (0; 50)	14,3	1,2; -	4,2; 15,6	1,2 / 17,4+
Total	58	32 (55)	81 (71; 91)	65 (53; 77)	58 (45; 71)	54 (41; 67)	47 (34; 61)	42 (28; 56)	37 (22; 52)	37 (22; 52)	14,3	6,9; -	3,6; -	0,8 / 23,6+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

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

Tabelle 4-72: Ereignisfreies Überleben, nach Alter – weitere Untersuchungen

Alter in Jahren	N	Anzahl der Patienten mit PD oder Behandlungsab- bruch, n (%)	Geschätzte ereignisfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Ereignisfreies Überleben (Monate)			
			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)	Me- dian	95% KI	25%- 75% Perzentil	Min. / Max.
12-17	4	1 (25)	100 (100; 100)	100 (100; 100)	75 (33; 100)	75 (33; 100)	75 (33; 100)	75 (33; 100)	75 (33; 100)	75 (33; 100)	-	8,0; -	-; -	8,0 / 17,2+
18-64	45	35 (78)	67 (53; 80)	49 (34; 63)	42 (28; 57)	29 (16; 42)	24 (11; 37)	24 (11; 37)	18 (4; 32)	18 (4; 32)	6,0	3,4; 9,4	2,1; 14,1	0,0 / 23,8+
≥65	9	8 (89)	89 (68; 100)	44 (12; 77)	33 (3; 64)	22 (0; 49)	0 (0; 100)	0 (0; 100)	0 (0; 100)	0 (0; 100)	5,3	0,7; 14,5	4,9; 9,7	0,7 / 14,5
Total	58	44 (76)	72 (61; 84)	52 (39; 65)	43 (30; 56)	31 (19; 43)	25 (14; 36)	25 (14; 36)	19 (5; 33)	19 (5; 33)	6,7	4,2; 9,5	2,4; 20,0	0,0 / 23,8+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

Tabelle 4-73: Rückgang B-Symptomatik (Baseline), Untergruppe von Patienten mit einer B-Symptomatik bei Baseline\*, nach Alter – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit Rückgang der B-Symptomatik**		Zeit bis zum Rückgang der B-Symptomatik (Wochen)		
Alter in Jahren	N	n (%)	95% KI zweiseitig, exakt, in %	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
12-17	1	1 (100)	2,5; 100,0	3,14 (-)	3,14	3,1 / 3,1
18-64	14	12 (86)	57,2; 98,2	3,88 (2,74)	3,07	0,3 / 9,1
≥65	2	1 (50)	1,3; 98,7	3,14 (-)	3,14	3,1 / 3,1
Total	17	14 (82)	56,6; 96,2	3,78 (2,53)	3,14	0,3 / 9,1

\*Patienten mit einer B Symptomatik bei Baseline wurden identifiziert als alle Patienten mit einer B Symptomatik zum Zeitpunkt Zyklus 1, Tag 1.

\*\* Definiert als Rückgang der B-Symptomatik während der Zeit der Behandlung.

SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

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 87% der Patienten im Alter zwischen 18 und 64 Jahren und bei 100% der Patienten ≥65 Jahre beobachtet.

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

**4.3.2.3.2.2 Altersgruppen 12 bis 40 Jahre und >40 Jahre**

Tabelle 4-74: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF, nach Alter – weitere Untersuchungen

		Bestes klinisches Ansprechen						Objektive Rate des Ansprechens (CR + PR) n (%)	Kontrollrate der Erkrankung (CR + PR + SDI) n (%)	95% KI zweiseitig, F-Verteilung		
Alter in Jahren	N	CR n (%)	PR n (%)	SDI n (%)	PD n (%)	HI n (%)	NE n (%)			Objektives Ansprechen (CR + PR)	Komplette Remission (CR)	Krankheitskontrolle (CR + PR + SDI)
12-40	17	12 (71)	3 (18)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (6)	15 (88)	16 (94)	63,6; 98,5	44,0; 89,7	71,3; 99,9
>40	41	22 (54)	13 (32)	1 (2)	3 (7)	2 (5)	0 (0)	35 (85)	36 (88)	70,8; 94,4	37,4; 69,3	73,8; 95,9
Total	58	34 (59)	16 (28)	2 (3)	3 (5)	2 (3)	1 (2)	50 (86)	52 (90)	74,6; 93,9	44,9; 71,4	78,8; 96,1

CR: Complete Remission (Komplette Remission); HI: Histologically ineligible (Histologisch untauglich); KI: Konfidenzintervall; NE: nicht evaluierbar; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung); PR: Partielle Remission, SDI: Stable Disease (Stabile Erkrankung)

Tabelle 4-75: Dauer des objektiven Ansprechens gemäß IRF, nach Alter – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit objektivem Ansprechen			Dauer des objektiven Ansprechens (Monate)		
Alter in Jahren	N		Anzahl der Patienten mit folgender PD oder Tod	Median	95% KI	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
12-40	17	15	8	12,9	1,9; -	2,1; -	0,7 / 17,1+
>40	41	35	19	13,2	5,6; -	2,1; -	0,1 / 21,7+
Total	58	50	27	13,2	5,7; -	2,1; -	0,1 / 21,7+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

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

Tabelle 4-76: Dauer des objektiven Ansprechens bei Patienten mit komplettem Ansprechen gemäß IRF, nach Alter – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit komplettem Ansprechen		Dauer des objektiven Ansprechens (Monate)			
Alter in Jahren	N		Anzahl der Patienten mit folgender PD oder Tod	Median	95% KI	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
12-40	17	12	5	-	1,9; -	6,6; -	0,7 / 17,1+
>40	41	22	8	-	13,2; -	13,2; -	4,3 / 21,7+
Total	58	34	13	-	13,0; -	12,9; -	0,7 / 21,7+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

Tabelle 4-77: Zeit bis zum objektiven bzw. kompletten Ansprechen gemäß IRF, nach Alter – weitere Untersuchungen

		Zeit bis zum objektiven Ansprechen gemäß IRF, nach Alter				Zeit bis zum kompletten Ansprechen gemäß IRF, nach Alter			
		Anzahl der Patienten mit objektivem Ansprechen				Anzahl der Patienten mit objektivem Ansprechen			
Alter in Jahren	N	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
12-40	17	15	7,32 (3,09)	5,86	4,3 / 14,0	12	12,58 (7,71)	12,07	5,1 / 30,3
>40	41	35	6,69 (2,21)	5,86	5,0 / 12,1	22	14,79 (10,88)	11,93	5,6 / 50,3
Total	58	50	6,88 (2,49)	5,86	4,3 / 14,0	34	14,01 (9,81)	11,93	5,1 / 50,3

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

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

Tabelle 4-78: Gesamtüberleben, nach Alter – weitere Untersuchungen

Alter in Jahren	N	Anzahl der Todesfälle, n (%)	Geschätzte Gesamtüberlebensrate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Gesamtüberleben (Monate)				
			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	25%-75% Perzentil	Min. / Max.	
12-40	17	6 (35)	88 (73; 100)	82 (64; 100)	76 (56; 97)	65 (42; 87)	65 (42; 87)	65 (42; 87)	65 (42; 87)	65 (42; 87)	65 (42; 87)	-	8,3; -	9,4; -	0,8 / 20,7+
>40	41	13 (32)	95 (89; 100)	83 (71; 94)	75 (62; 89)	73 (59; 87)	67 (52; 82)	67 (52; 82)	67 (52; 82)	67 (52; 82)	67 (52; 82)	-	-; -	11,0; -	1,2 / 23,8+
Total	58	19 (33)	93 (87; 100)	83 (73; 92)	76 (65; 87)	70 (59; 82)	66 (54; 79)	66 (54; 79)	66 (54; 79)	66 (54; 79)	66 (54; 79)	-	-; -	9,4; -	0,8 / 23,8+

KI: Konfidenzintervall

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

Tabelle 4-79: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF, nach Alter – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit PD oder Tod, n (%)	Geschätzte progressionsfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Progressionsfreies Überleben (Monate)			
Alter in Jahren	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	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
12-40	17	9 (53)	82 (63; 100)	69 (46; 92)	56 (32; 81)	50 (26; 75)	42 (17; 67)	42 (17; 67)	42 (17; 67)	42 (17; 67)	14,1	3,1; -	4,7; -	0,8 / 19,7+
>40	41	23 (56)	80 (68; 93)	63 (49; 78)	58 (43; 73)	56 (41; 71)	50 (34; 65)	42 (25; 59)	37 (19; 54)	37 (19; 54)	14,6	4,6; -	3,6; -	0,9 / 23,6+
Total	58	32 (55)	81 (71; 91)	65 (53; 77)	58 (45; 71)	54 (41; 67)	47 (34; 61)	42 (28; 56)	37 (22; 52)	37 (22; 52)	14,3	6,9; -	3,6; -	0,8 / 23,6+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

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

Tabelle 4-80: Ereignisfreies Überleben, nach Alter – weitere Untersuchungen

Alter in Jahren	N	Anzahl der Patienten mit PD oder Behandlungsabbruch, n (%)	Geschätzte ereignisfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Ereignisfreies Überleben (Monate)			
			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	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
12-40	17	12 (71)	65 (42; 87)	59 (35; 82)	53 (29; 77)	35 (13; 58)	28 (6; 50)	28 (6; 50)	28 (6; 50)	28 (6; 50)	9,1	1,9; -	2,2; -	0,0 / 17,2+
>40	41	32 (78)	76 (62; 89)	49 (33; 64)	39 (24; 54)	29 (15; 43)	24 (11; 37)	24 (11; 37)	18 (4; 32)	18 (4; 32)	6,0	4,1; 9,7	3,4; 14,5	0,7 / 23,8+
Total	58	44 (76)	72 (61; 84)	52 (39; 65)	43 (30; 56)	31 (19; 43)	25 (14; 36)	25 (14; 36)	19 (5; 33)	19 (5; 33)	6,7	4,2; 9,5	2,4; 20,0	0,0 / 23,8+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)



Tabelle 4-81: Rückgang B-Symptomatik (Baseline), nach Alter, Untergruppe von Patienten mit einer B-Symptomatik bei Baseline\* – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit Rückgang der B-Symptomatik**		Zeit bis zum Rückgang der B-Symptomatik (Wochen)		
Alter in Jahren	N	n (%)	95% KI zweiseitig, exakt, in %	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
12-40	7	6 (86)	42,1; 99,6	2,98 (1,55)	3,07	0,9 / 5,6
>40	10	8 (80)	44,4; 97,5	4,38 (3,04)	3,86	0,3 / 9,1
Total	17	14 (82)	56,6; 96,2	3,78 (2,53)	3,14	0,3 / 9,1

\* Patienten mit einer B Symptomatik bei Baseline wurden identifiziert als alle Patienten mit B Symptomatik zum Zeitpunkt Zyklus 1, Tag 1

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

KI: Konfidenzintervall; NE: nicht evaluierbar; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

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 88% der Patienten im Alter zwischen 12 und 40 Jahren und bei 85% der Patienten älter als 40 Jahre beobachtet.

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

**4.3.2.3.3.2.3 Geschlecht**

Tabelle 4-82: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF, nach Geschlecht – weitere Untersuchungen

Geschlecht	N	Bestes klinisches Ansprechen						Objektive Rate des Ansprechens (CR + PR) n (%)	Kontrollrate der Erkrankung (CR + PR + SDI) n (%)	95% KI zweiseitig, F-Verteilung		
		CR n (%)	PR n (%)	SDI n (%)	PD n (%)	HI n (%)	NE n (%)			Objektives Ansprechen (CR + PR)	Komplette Remission (CR)	Krankheitskontrolle (CR + PR + SDI)
männlich	33	17 (52)	9 (27)	2 (6)	3 (9)	2 (6)	0 (0)	26 (79)	28 (85)	61,1; 91,0	33,5; 69,2	68,1; 94,9
weiblich	25	17 (68)	7 (28)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	24 (96)	24 (96)	79,6; 99,9	46,5; 85,1	79,6; 99,9
Total	58	34 (59)	16 (28)	2 (3)	3 (5)	2 (3)	1 (2)	50 (86)	52 (90)	74,6; 93,9	44,9; 71,4	78,8; 96,1

CR: Complete Remission (Komplette Remission); HI: Histologically ineligibile (Histologisch untauglich); KI: Konfidenzintervall; NE: nicht evaluierbar; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung); PR: Partielle Remission, SDI: Stable Disease (Stabile Erkrankung)

Tabelle 4-83: Dauer des objektiven Ansprechens gemäß IRF, nach Geschlecht – weitere Untersuchungen

Geschlecht	N	Anzahl der Patienten mit objektivem Ansprechen		Dauer des objektiven Ansprechens (Monate)			
			Anzahl der Patienten mit folgender PD oder Tod	Median	95% KI	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
männlich	33	26	13	17,1	5,7; -	4,3; -	0,1 / 21,7+
weiblich	25	24	14	10,2	2,1; -	2,0; -	0,7 / 19,1+
Total	58	50	27	13,2	5,7; -	2,1; -	0,1 / 21,7+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

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

Tabelle 4-84: Dauer des objektiven Ansprechens bei Patienten mit komplettem Ansprechen gemäß IRF, nach Geschlecht – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit komplettem Ansprechen		Dauer des objektiven Ansprechens (Monate)			
Geschlecht	N		Anzahl der Patienten mit folgender PD oder Tod	Median	95% KI	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
männlich	33	17	6	17,1	13,0; -	13,0; -	4,3 / 21,7+
weiblich	25	17	7	-	5,6; -	7,1; -	0,7 / 19,1+
Total	58	34	13	-	13,0; -	12,9; -	0,7 / 21,7+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

Tabelle 4-85: Zeit bis zum objektiven bzw. kompletten Ansprechen gemäß IRF, nach Geschlecht – weitere Untersuchungen

		Zeit bis zum objektiven Ansprechen gemäß IRF, nach Geschlecht				Zeit bis zum kompletten Ansprechen gemäß IRF, nach Geschlecht			
		Anzahl der Patienten mit objektivem Ansprechen				Anzahl der Patienten mit komplettem Ansprechen			
Geschlecht	N	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
männlich	33	26	6,67 (2,42)	5,79	4,3 / 12,1	17	16,74 (12,60)	12,14	5,1 / 50,3
weiblich	25	24	7,11 (2,60)	5,93	5,1 / 14,0	17	11,28 (4,90)	11,14	5,3 / 20,9
Total	58	50	6,88 (2,49)	5,86	4,3 / 14,0	34	14,01 (9,81)	11,93	5,1 / 50,3

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

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

Tabelle 4-86: Gesamtüberleben, nach Geschlecht – weitere Untersuchungen

Geschlecht	N	Anzahl der Todesfälle, n (%)	Geschätzte Gesamtüberlebensrate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Gesamtüberleben (Monate)			
			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	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
männlich	33	11 (33)	91 (81; 100)	82 (69; 95)	72 (57; 88)	66 (50; 82)	66 (50; 82)	66 (50; 82)	66 (50; 82)	66 (50; 82)	-	11,0; -	8,2; -	1,2 / 23,8+
weiblich	25	8 (32)	96 (88; 100)	84 (70; 98)	80 (64; 96)	76 (59; 93)	67 (48; 86)	67 (48; 86)	67 (48; 86)	67 (48; 86)	-	12,2; -	12,2; -	0,8 / 23,3+
Total	58	19 (33)	93 (87; 100)	83 (73; 92)	76 (65; 87)	70 (59; 82)	66 (54; 79)	66 (54; 79)	66 (54; 79)	66 (54; 79)	-	-; -	9,4; -	0,8 / 23,8+

KI: Konfidenzintervall

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

Tabelle 4-87: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF, nach Geschlecht – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit PD oder Tod, n (%)	Geschätzte progressionsfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Progressionsfreies Überleben (Monate)			
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	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
männlich	33	17 (52)	82 (68; 95)	66 (50; 82)	63 (46; 79)	59 (42; 76)	55 (38; 73)	46 (28; 65)	39 (18; 60)	39 (18; 60)	16,9	5,7; -	3,6; -	0,9 / 23,6+
weiblich	25	15 (60)	80 (64; 96)	64 (45; 83)	52 (32; 72)	48 (28; 68)	37 (17; 57)	37 (17; 57)	37 (17; 57)	37 (17; 57)	9,2	4,4; -	4,2; -	0,8 / 20,4+
Total	58	32 (55)	81 (71; 91)	65 (53; 77)	58 (45; 71)	54 (41; 67)	47 (34; 61)	42 (28; 56)	37 (22; 52)	37 (22; 52)	14,3	6,9; -	3,6; -	0,8 / 23,6+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

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

Tabelle 4-88: Ereignisfreies Überleben, nach Alter – weitere Untersuchungen

Ge- schlecht	N	Anzahl der Pati- enten mit PD oder Behand- lungsab- bruch, n (%)	Geschätzte ereignisfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Ereignisfreies Überleben (Monate)			
			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)	Me- dian	95% KI	25%- 75% Per- zentil	Min. / Max.
männlich	33	27 (82)	70 (54; 85)	52 (34; 69)	42 (26; 59)	24 (10; 39)	21 (7; 35)	21 (7; 35)	14 (0; 29)	14 (0; 29)	6,7	3,4; 9,4	2,2; 10,8	0,7 / 23,8+
weiblich	25	17 (68)	76 (59; 93)	52 (32; 72)	44 (25; 63)	40 (21; 59)	30 (11; 49)	30 (11; 49)	30 (11; 49)	30 (11; 49)	8,0	4,1; 14,5	3,9; -	0,0 / 20,4+
Total	58	44 (76)	72 (61; 84)	52 (39; 65)	43 (30; 56)	31 (19; 43)	25 (14; 36)	25 (14; 36)	19 (5; 33)	19 (5; 33)	6,7	4,2; 9,5	2,4; 20,0	0,0 / 23,8+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

Tabelle 4-89: Rückgang B-Symptomatik (Baseline), nach Geschlecht, Untergruppe von Patienten mit einer B-Symptomatik bei Baseline\* – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit Rückgang der B-Symptomatik**		Zeit bis zum Rückgang der B-Symptomatik (Wochen)		
Geschlecht	N	n (%)	95% KI zweiseitig, exakt, in %	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
männlich	10	8 (80)	44,4; 97,5	4,20 (3,01)	3,14	0,3 / 9,1
weiblich	7	6 (86)	42,1; 99,6	3,21 (1,82)	2,79	0,9 / 5,6
Total	17	14 (82)	56,6; 96,2	3,78 (2,53)	3,14	0,3 / 9,1

\*Patienten mit einer B Symptomatik bei Baseline wurden identifiziert als alle Patienten mit B Symptomatik zum Zeitpunkt Zyklus 1, Tag 1

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

KI: Konfidenzintervall; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Die 12-Monats-Gesamtüberlebensrate ist bei Frauen höher als bei Männern (96% versus 79%). Die CR-Rate war leicht höher bei Frauen als bei Männern (68% versus 52%). Die mediane Dauer des objektiven Ansprechens (Männer 17,1 Monate, Frauen 10,2 Monate) und das mediane PFS waren bei Männern länger als bei Frauen (16,9 Monate Männer, 9,2 Monate Frauen). Das mediane EFS ist bei Frauen länger als bei Männern (8,0 versus 6,7 Monate). Die ORR auf die Behandlung wurde bei 79% der männlichen Patienten und bei 96% der weiblichen Patienten beobachtet.

Generell kann keine Aussage der Behandlungseffekte für das Geschlecht aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in den Subgruppen getroffen werden.

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

**4.3.2.3.3.2.4 Baseline Gewicht**

Tabelle 4-90: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF, nach Baseline Gewicht – weitere Untersuchungen

Gewicht	N	Bestes klinisches Ansprechen						Objektive Rate des Ansprechens (CR + PR) n (%)	Kontrollrate der Erkrankung (CR + PR + SDI) n (%)	95% KI zweiseitig, F-Verteilung		
		CR n (%)	PR n (%)	SDI n (%)	PD n (%)	HI n (%)	NE n (%)			Objektives Ansprechen (CR + PR)	Komplette Remission (CR)	Krankheitskontrolle (CR + PR + SDI)
≤100kg	51	30 (59)	14 (27)	2 (4)	2 (4)	2 (4)	1 (2)	44 (86)	46 (90)	73,7; 94,3	44,2; 72,4	78,6; 96,7
>100kg	7	4 (57)	2 (29)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	6 (86)	6 (86)	42,1; 99,6	18,4; 90,1	42,1; 99,6
Total	58	34 (59)	16 (28)	2 (3)	3 (5)	2 (3)	1 (2)	50 (86)	52 (90)	74,6; 93,9	44,9; 71,4	78,8; 96,1

CR: Complete Remission (Komplette Remission); HI: Histologically ineligible (Histologisch untauglich); KI: Konfidenzintervall; NE: nicht evaluierbar; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung); PR: Partielle Remission; SDI: Stable Disease (Stabile Erkrankung)

Tabelle 4-91: Dauer des objektiven Ansprechens gemäß IRF, nach Baseline Gewicht – weitere Untersuchungen

Gewicht	N	Anzahl der Patienten mit objektivem Ansprechen		Dauer des objektiven Ansprechens (Monate)			
		Anzahl der Patienten mit folgender PD oder Tod		Median	95% KI	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
≤100kg	51	44	24	13,2	5,7; -	3,6; -	0,1 / 21,0+
>100kg	7	6	3	-	0,7; -	1,9; -	0,7 / 21,7+
Total	58	50	27	13,2	5,7; -	2,1; -	0,1 / 21,7+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)



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

Tabelle 4-92: Dauer des objektiven Ansprechens bei Patienten mit komplettem Ansprechen gemäß IRF, nach Baseline Gewicht – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit komplettem Ansprechen		Dauer des objektiven Ansprechens (Monate)			
Gewicht	N		Anzahl der Patienten mit folgender PD oder Tod	Median	95% KI	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
≤100kg	51	30	12	17,1	13,0; -	12,9; -	1,9 / 20,8+
>100kg	7	4	1	-	0,7; -	-; -	0,7 / 21,7+
Total	58	34	13	-	13,0; -	12,9; -	0,7 / 21,7+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung):

Tabelle 4-93: Zeit bis zum objektiven bzw. kompletten Ansprechen gemäß IRF, nach Baseline Gewicht – weitere Untersuchungen

		Zeit bis zum objektiven Ansprechen gemäß IRF, nach Baseline Gewicht				Zeit bis zum kompletten Ansprechen gemäß IRF, nach Baseline Gewicht			
		Anzahl der Patienten mit objektivem Ansprechen				Anzahl der Patienten mit komplettem Ansprechen			
Gewicht	N	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
≤100kg	51	44	6,88 (2,52)	5,93	4,3 / 14,0	30	14,85 (10,12)	12,14	5,1 / 50,3
>100kg	7	6	6,88 (2,49)	5,64	5,1 / 11,3	4	7,71 (3,04)	7,00	5,1 / 11,7
Total	58	50	6,88 (2,49)	5,86	4,3 / 14,0	34	14,01 (9,81)	11,93	5,1 / 50,3

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

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

Tabelle 4-94: Gesamtüberleben, nach Baseline Gewicht – weitere Untersuchungen

Gewicht	N	Anzahl der Todesfälle, n (%)	Geschätzte Gesamtüberlebensrate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Gesamtüberleben (Monate)			
			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	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
≤100kg	51	16 (31)	94 (88; 100)	86 (77; 96)	78 (67; 90)	72 (60; 85)	68 (54; 81)	68 (54; 81)	68 (54; 81)	68 (54; 81)	-	-; -	10,5; -	0,8 / 23,8+
>100kg	7	3 (43)	86 (60; 100)	57 (20; 94)	57 (20; 94)	57 (20; 94)	57 (20; 94)	57 (20; 94)	57 (20; 94)	57 (20; 94)	-	1,6; -	3,1; -	1,6 / 23,0+
Total	58	19 (33)	93 (87; 100)	83 (73; 92)	76 (65; 87)	70 (59; 82)	66 (54; 79)	66 (54; 79)	66 (54; 79)	66 (54; 79)	-	-; -	9,4; -	0,8 / 23,8+

KI: Konfidenzintervall

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

Tabelle 4-95: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF, nach Baseline Gewicht – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit PD oder Tod, n (%)	Geschätzte progressionsfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Progressionsfreies Überleben (Monate)			
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	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
≤100kg	51	28 (55)	82 (72; 93)	68 (55; 81)	60 (46; 74)	56 (42; 70)	48 (34; 63)	42 (28; 57)	37 (21; 53)	37 (21; 53)	14,6	8,1; -	4,2; -	0,8 / 23,6+
>100kg	7	4 (57)	71 (38; 100)	43 (6; 80)	43 (6; 80)	43 (6; 80)	43 (6; 80)	43 (6; 80)	43 (6; 80)	43 (6; 80)	4,7	0,9; -	2,6; -	0,9 / 23,0+
Total	58	32 (55)	81 (71; 91)	65 (53; 77)	58 (45; 71)	54 (41; 67)	47 (34; 61)	42 (28; 56)	37 (22; 52)	37 (22; 52)	14,3	6,9; -	3,6; -	0,8 / 23,6+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

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

Tabelle 4-96: Ereignisfreies Überleben, nach Baseline Gewicht – weitere Untersuchungen

Gewicht	N	Anzahl der Patienten mit PD oder Behandlungsabbruch, n (%)	Geschätzte ereignisfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Ereignisfreies Überleben (Monate)			
			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	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
≤100kg	51	38 (75)	76 (65; 88)	55 (41; 69)	45 (31; 59)	33 (20; 46)	27 (14; 39)	27 (14; 39)	18 (1; 34)	18 (1; 34)	7,9	4,2; 9,7	3,4; 20,0	0,0 / 23,8+
>100kg	7	6 (86)	43 (6; 80)	29 (0; 62)	29 (0; 62)	14 (0; 40)	14 (0; 40)	14 (0; 40)	14 (0; 40)	14 (0; 40)	2,1	0,0; 9,3	0,7; 9,3	0,0 / 23,0+
Total	58	44 (76)	72 (61; 84)	52 (39; 65)	43 (30; 56)	31 (19; 43)	25 (14; 36)	25 (14; 36)	19 (5; 33)	19 (5; 33)	6,7	4,2; 9,5	2,4; 20,0	0,0 / 23,8+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

Tabelle 4-97: Rückgang B-Symptomatik (Baseline), nach Gewicht, Untergruppe von Patienten mit einer B-Symptomatik bei Baseline\* – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit Rückgang der B-Symptomatik**		Zeit bis zum Rückgang der B-Symptomatik (Wochen)		
Gewicht	N	n (%)	95% KI zweiseitig, exakt, in %	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
≤100kg	14	12 (86)	57,2; 98,2	3,85 (2,70)	3,14	0,3 / 9,1
>100kg	3	2 (67)	9,4; 99,2	3,36 (1,72)	3,36	2,1 / 4,6
Total	17	14 (82)	56,6; 96,2	3,78 (2,53)	3,14	0,3 / 9,1

\*Patienten mit einer B Symptomatik bei Baseline wurden identifiziert als alle Patienten mit B Symptomatik zum Zeitpunkt Zyklus 1, Tag 1

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

KI: Konfidenzintervall; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

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 86% der Patienten mit einem Körpergewicht von ≤100kg als auch mit einem Körpergewicht von mehr als 100kg beobachtet.

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

### 4.3.2.3.3.2.5 Vorangegangene Strahlentherapie

Tabelle 4-98: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF, nach vorangegangener Strahlentherapie – weitere Untersuchungen

		Bestes klinisches Ansprechen						Objektive Rate des Ansprechens (CR + PR) n (%)	Kontrollrate der Erkrankung (CR + PR + SDI) n (%)	95% KI zweiseitig, F-Verteilung		
Vorangegangene Strahlentherapie	N	CR n (%)	PR n (%)	SDI n (%)	PD n (%)	HI n (%)	NE n (%)			Objektives Ansprechen (CR + PR)	Komplette Remission (CR)	Krankheitskontrolle (CR + PR + SDI)
Ja	26	17 (65)	7 (27)	0 (0)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	24 (92)	24 (92)	74,9; 99,1	44,3; 82,8	74,9; 99,1
Nein	32	17 (53)	9 (28)	2 (6)	1 (3)	2 (6)	1 (3)	26 (81)	28 (88)	63,6; 92,8	34,7; 70,9	71,0; 96,5
Total	58	34 (59)	16 (28)	2 (3)	3 (5)	2 (3)	1 (2)	50 (86)	52 (90)	74,6; 93,9	44,9; 71,4	78,8; 96,1

CR: Complete Remission (Komplette Remission); HI: Histologically uneligible (Histologisch untauglich); KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht evaluierbar; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung); PR: Partielle Remission; SDI: Stable Disease (Stabile Erkrankung)

Tabelle 4-99: Dauer des objektiven Ansprechens gemäß IRF, nach vorangegangener Strahlentherapie – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit objektivem Ansprechen			Dauer des objektiven Ansprechens (Monate)		
vorangegangene Strahlentherapie	N	Anzahl der Patienten mit folgender PD oder Tod		Median	95% KI	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
Ja	26	24	12	17,1	3,0; -	2,6; -	0,1 / 19,1+
Nein	32	26	15	12,6	4,3; -	2,1; -	1,1 / 21,7+
Total	58	50	27	13,2	5,7; -	2,1; -	0,1 / 21,7+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

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

Tabelle 4-100: Dauer des objektiven Ansprechens bei Patienten mit komplettem Ansprechen gemäß IRF, nach vorangegangener Strahlentherapie – weitere Untersuchungen

Vorangegangene Strahlentherapie	N	Anzahl der Patienten mit komplettem Ansprechen			Dauer des objektiven Ansprechens (Monate)		
			Anzahl der Patienten mit folgender PD oder Tod	Median	95% KI	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
Ja	26	17	6	-	13,2; -	15,5; -	0,7 / 19,1+
Nein	32	17	7	-	8,3; -	12,6; -	1,9 / 21,7+
Total	58	34	13	-	13,0; -	12,9; -	0,7 / 21,7+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

Tabelle 4-101: Zeit bis zum objektiven bzw. kompletten Ansprechen gemäß IRF, nach vorangegangener Strahlentherapie – weitere Untersuchungen

vorangegangene Strahlentherapie	N	Zeit bis zum objektiven Ansprechen gemäß IRF, nach vorangegangener Strahlentherapie				Zeit bis zum kompletten Ansprechen gemäß IRF, nach vorangegangener Strahlentherapie			
		Anzahl der Patienten mit objektivem Ansprechen				Anzahl der Patienten mit komplettem Ansprechen			
		n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
Ja	26	24	6,15 (1,73)	5,79	4,3 / 11,3	17	13,39 (8,64)	11,86	5,1 / 41,1
Nein	32	26	7,55 (2,91)	6,00	5,1 / 14,0	17	14,62 (11,10)	12,00	5,1 / 50,3
Total	58	50	6,88 (2,49)	5,86	4,3 / 14,0	34	14,01 (9,81)	11,93	5,1 / 50,3

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

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

Tabelle 4-102: Gesamtüberleben, nach vorangegangener Strahlentherapie – weitere Untersuchungen

Vorangegangene Strahlentherapie	N	Anzahl der Todesfälle, n (%)	Geschätzte Gesamtüberlebensrate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Gesamtüberleben (Monate)			
			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	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
Ja	26	8 (31)	92 (82; 100)	88 (76; 100)	81 (66; 96)	77 (61; 93)	69 (50; 87)	69 (50; 87)	69 (50; 87)	69 (50; 87)	-	14,6; -	12,2; -	1,2 / 23,3+
Nein	32	11 (34)	94 (85; 100)	78 (64; 92)	72 (56; 87)	65 (48; 82)	65 (48; 82)	65 (48; 82)	65 (48; 82)	65 (48; 82)	-	9,4; -	7,7; -	0,8 / 23,8+
Total	58	19 (33)	93 (87; 100)	83 (73; 92)	76 (65; 87)	70 (59; 82)	66 (54; 79)	66 (54; 79)	66 (54; 79)	66 (54; 79)	-	-; -	9,4; -	0,8 / 23,8+

KI: Konfidenzintervall



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

Tabelle 4-103: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF, nach vorangegangener Strahlentherapie – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit PD oder Tod, n (%)	Geschätzte progressionsfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Progressionsfreies Überleben (Monate)			
Vorangegangene Strahlentherapie	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	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
Ja	26	14 (54)	77 (61; 93)	65 (47; 84)	58 (39; 77)	58 (39; 77)	53 (33; 72)	46 (25; 67)	37 (14; 60)	37 (14; 60)	16,9	4,2; -	3,3; -	1,2 / 20,4+
Nein	32	18 (56)	84 (71; 97)	65 (48; 81)	58 (40; 75)	51 (33; 69)	43 (24; 61)	38 (20; 57)	38 (20; 57)	38 (20; 57)	14,1	4,7; -	3,6; -	0,8 / 23,6+
Total	58	32 (55)	81 (71; 91)	65 (53; 77)	58 (45; 71)	54 (41; 67)	47 (34; 61)	42 (28; 56)	37 (22; 52)	37 (22; 52)	14,3	6,9; -	3,6; -	0,8 / 23,6+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

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

Tabelle 4-104: Ereignisfreies Überleben, nach vorangegangener Strahlentherapie – weitere Untersuchungen

Vorangegangene Strahlentherapie	N	Anzahl der Patienten mit PD oder Behandlungsabbruch, n (%)	Geschätzte ereignisfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Ereignisfreies Überleben (Monate)			
			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	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
Ja	26	21 (81)	69 (51; 87)	50 (31; 69)	42 (23; 61)	27 (10; 44)	23 (7; 39)	23 (7; 39)	12 (0; 29)	12 (0; 29)	6,4	2,2; 9,7	2,1; 14,5	0,0 / 20,4+
Nein	32	23 (72)	75 (60; 90)	53 (36; 70)	44 (27; 61)	34 (18; 51)	27 (11; 43)	27 (11; 43)	27 (11; 43)	27 (11; 43)	7,4	3,6; 12,9	3,0; -	0,0 / 23,8+
Total	58	44 (76)	72 (61; 84)	52 (39; 65)	43 (30; 56)	31 (19; 43)	25 (14; 36)	25 (14; 36)	19 (5; 33)	19 (5; 33)	6,7	4,2; 9,5	2,4; 20,0	0,0 / 23,8+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

Tabelle 4-105: Rückgang B-Symptomatik (Baseline), nach vorangegangener Strahlentherapie Untergruppe von Patienten mit einer B-Symptomatik bei Baseline\* – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit Rückgang der B-Symptomatik**		Zeit bis zum Rückgang der B-Symptomatik (Wochen)		
Vorangegangene Strahlentherapie	N	n (%)	95% KI zweiseitig, exakt, in %	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
Ja	5	4 (80)	28,4; 99,5	2,00 (1,22)	2,29	0,3 / 3,1
Nein	12	10 (83)	51,6; 97,9	4,49 (2,61)	3,86	0,9 / 9,1
Total	17	14 (82)	56,6; 96,2	3,78 (2,53)	3,14	0,3 / 9,1

\*Patienten mit einer B Symptomatik bei Baseline wurden identifiziert als alle Patienten mit B Symptomatik zum Zeitpunkt Zyklus 1, Tag 1

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

KI: Konfidenzintervall; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Die ORR war bei Patienten mit vorrangegangener Strahlentherapie höher als bei Patienten ohne vorrangegangene Strahlentherapie (92% versus 81%). Generell ist eine Aussage über den Einfluss einer vorangegangenen Strahlentherapie auf die Behandlungseffekte aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in den Subgruppen nicht möglich.

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

**4.3.2.3.2.6 ECOG Performance Status zur Baseline**

Tabelle 4-106: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF, nach ECOG Performance Status zur Baseline – weitere Untersuchungen

ECOG Performance Status zur Baseline	N	Bestes klinisches Ansprechen						Objektive Rate des Ansprechens (CR + PR) n (%)	Kontrollrate der Erkrankung (CR + PR + SDI) n (%)	95% KI zweiseitig, F-Verteilung		
		CR n (%)	PR n (%)	SDI n (%)	PD n (%)	HI n (%)	NE n (%)			Objektives Ansprechen (CR + PR)	Komplette Remission (CR)	Krankheitskontrolle (CR + PR + SDI)
0	19	14 (74)	4 (21)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	18 (95)	19 (100)	74,0; 99,9	48,8; 90,9	82,4; 100,0
1 und 2	39	20 (51)	12 (31)	1 (3)	3 (8)	2 (5)	1 (3)	32 (82)	33 (85)	66,5; 92,5	34,8; 67,6	69,5; 94,1
Total	58	34 (59)	16 (28)	2 (3)	3 (5)	2 (3)	1 (2)	50 (86)	52 (90)	74,6; 93,9	44,9; 71,4	78,8; 96,1

CR: Complete Remission (Komplette Remission); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HI: Histologically ineligible (Histologisch untauglich); KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht evaluierbar; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung); PR: Partielle Remission; SDI: Stable Disease (Stabile Erkrankung)

Tabelle 4-107: Dauer des objektiven Ansprechens gemäß IRF, nach ECOG Performance Status zur Baseline – weitere Untersuchungen

ECOG Performance Status zur Baseline	N	Anzahl der Patienten mit objektivem Ansprechen		Dauer des objektiven Ansprechens (Monate)			
		Anzahl der Patienten mit folgender PD oder Tod		Median	95% KI	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
0	19	18	7	-	5,6; -	5,6; -	1,1 / 19,1+
1 und 2	39	32	20	12,6	2,1; 17,1	1,9; -	0,1 / 21,7+
Total	58	50	27	13,2	5,7; -	2,1; -	0,1 / 21,7+

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

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

Tabelle 4-108: Dauer des objektiven Ansprechens bei Patienten mit komplettem Ansprechen gemäß IRF, nach ECOG Performance Status zur Baseline – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit komplettem Ansprechen		Dauer des objektiven Ansprechens (Monate)			
ECOG Performance Status zur Baseline	N		Anzahl der Patienten mit folgender PD oder Tod	Median	95% KI	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
0	19	14	4	-	7,1; -	12,9; -	4,3 / 19,1+
1 und 2	39	20	9	17,1	12,6; -	12,6; -	0,7 / 21,7+
Total	58	34	13	-	13,0; -	12,9; -	0,7 / 21,7+

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

Tabelle 4-109: Zeit bis zum objektiven bzw. kompletten Ansprechen gemäß IRF, nach ECOG Performance Status zur Baseline – weitere Untersuchungen

		Zeit bis zum objektiven Ansprechen gemäß IRF, nach ECOG Performance Status zur Baseline				Zeit bis zum kompletten Ansprechen gemäß IRF, nach ECOG Performance Status zur Baseline			
		Anzahl der Patienten mit objektivem Ansprechen				Anzahl der Patienten mit komplettem Ansprechen			
ECOG Performance Status zur Baseline	N	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
0	19	18	6,78 (2,31)	5,93	5,1 / 11,3	14	11,88 (6,64)	11,14	5,1 / 30,3
1 und 2	39	32	6,94 (2,63)	5,86	4,3 / 14,0	20	15,50 (11,46)	12,14	5,1 / 50,3
Total	58	50	6,88 (2,49)	5,86	4,3 / 14,0	34	14,01 (9,81)	11,93	5,1 / 50,3

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IRF: Independent Review Facility (Unabhängige Auswertungsstelle); SD: Standard Deviation (Standardabweichung);

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

Tabelle 4-110: Gesamtüberleben, nach ECOG Performance Status zur Baseline – weitere Untersuchungen

ECOG Performance Status zur Baseline	N	Anzahl der Todesfälle, n (%)	Geschätzte Gesamtüberlebensrate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Gesamtüberleben (Monate)			
			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	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
0	19	4 (21)	100 (100; 100)	89 (76; 100)	84 (68; 100)	79 (60; 97)	79 (60; 97)	79 (60; 97)	79 (60; 97)	79 (60; 97)	-	-; -	-; -	5,4 / 20,4+
1 und 2	39	15 (38)	90 (80; 99)	79 (67; 92)	72 (57; 86)	66 (51; 81)	60 (45; 76)	60 (45; 76)	60 (45; 76)	60 (45; 76)	-	10,5; -	8,2; -	0,8 / 23,8+
Total	58	19 (33)	93 (87; 100)	83 (73; 92)	76 (65; 87)	70 (59; 82)	66 (54; 79)	66 (54; 79)	66 (54; 79)	66 (54; 79)	-	-; -	9,4; -	0,8 / 23,8+

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall

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

Tabelle 4-111: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF, nach ECOG Performance Status zur Baseline – weitere Untersuchungen

ECOG Performance Status zur Baseline	N	Anzahl der Patienten mit PD oder Tod, n (%)	Geschätzte progressionsfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Progressionsfreies Überleben (Monate)			
			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	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
0	19	8 (42)	95 (85; 100)	74 (54; 93)	63 (41; 85)	63 (41; 85)	56 (33; 79)	56 (33; 79)	56 (33; 79)	56 (33; 79)	-	5,7; -	5,7; -	2,7 / 20,4+
1 und 2	39	24 (62)	74 (60; 88)	61 (45; 76)	55 (39; 71)	50 (34; 66)	43 (27; 59)	36 (19; 52)	30 (14; 47)	30 (14; 47)	9,4	3,3; 18,4	2,6; -	0,8 / 23,6+
Total	58	32 (55)	81 (71; 91)	65 (53; 77)	58 (45; 71)	54 (41; 67)	47 (34; 61)	42 (28; 56)	37 (22; 52)	37 (22; 52)	14,3	6,9; -	3,6; -	0,8 / 23,6+

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

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

Tabelle 4-112: Ereignisfreies Überleben, nach ECOG Performance Status zur Baseline – weitere Untersuchungen

ECOG Performance Status zur Baseline	N	Anzahl der Patienten mit PD oder Behandlungsabbruch, n (%)	Geschätzte ereignisfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Ereignisfreies Überleben (Monate)			
			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	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
0	19	11 (58)	89 (76; 100)	63 (41; 85)	53 (30; 75)	53 (30; 75)	41 (18; 64)	41 (18; 64)	41 (18; 64)	41 (18; 64)	14,1	4,7; -	4,7; -	2,1 / 20,4+
1 und 2	39	33 (85)	64 (49; 79)	46 (31; 62)	38 (23; 54)	21 (8; 33)	18 (5; 30)	18 (5; 30)	12 (0; 24)	12 (0; 24)	5,1	2,4; 9,3	2,1; 9,7	0,0 / 23,8+
Total	58	44 (76)	72 (61; 84)	52 (39; 65)	43 (30; 56)	31 (19; 43)	25 (14; 36)	25 (14; 36)	19 (5; 33)	19 (5; 33)	6,7	4,2; 9,5	2,4; 20,0	0,0 / 23,8+

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)



Tabelle 4-113: Rückgang B-Symptomatik (Baseline), nach ECOG Performance Status zur Baseline, Untergruppe von Patienten mit einer B-Symptomatik bei Baseline\* – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit Rückgang der B-Symptomatik**		Zeit bis zum Rückgang der B-Symptomatik (Wochen)		
ECOG Performance Status zur Baseline	N	n (%)	95% KI zweiseitig, exakt, in %	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
0	5	5 (100)	47,8 ; 100,0	5,00 (3,36)	3,14	2,1 / 9,1
1 und 2	12	9 (75)	42,8; 94,5	3,10 (1,81)	3,14	0,3 / 5,6
Total	17	14 (82)	56,6; 96,2	3,78 (2,53)	3,14	0,3 / 9,1

\*Patienten mit einer B Symptomatik bei Baseline wurden identifiziert als alle Patienten mit B Symptomatik zum Zeitpunkt Zyklus 1, Tag 1

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

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

Patienten mit einem ECOG Performance Status von 0 haben eine höhere ORR (95% versus 82%) sowie ein längeres medianes EFS (14,1 Monate versus 5,1 Monate) als Patienten mit einem ECOG von 1 bzw. 2. 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.

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

**4.3.2.3.3.2.7 Baseline B-Symptomatik**

Tabelle 4-114: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF, nach Baseline B-Symptomatik – weitere Untersuchungen

Baseline B-Symptomatik	N	Bestes klinisches Ansprechen						Objektive Rate des Ansprechens (CR + PR) n (%)	Kontrollrate der Erkrankung (CR + PR + SDI) n (%)	95% KI zweiseitig, F-Verteilung		
		CR n (%)	PR n (%)	SDI n (%)	PD n (%)	HI n (%)	NE n (%)			Objektives Ansprechen (CR + PR)	Komplette Remission (CR)	Krankheitskontrolle (CR + PR + SDI)
vorhanden	17	11 (65)	4 (24)	0 (0)	1 (6)	0 (0)	1 (6)	15 (88)	15 (88)	63,6; 98,5	38,3; 85,8	63,6; 98,5
nicht vorhanden	41	23 (56)	12 (29)	2 (5)	2 (5)	2 (5)	0 (0)	35 (85)	37 (90)	70,8; 94,4	39,7; 71,5	76,9; 97,3
Total	58	34 (59)	16 (28)	2 (3)	3 (5)	2 (3)	1 (2)	50 (86)	52 (90)	74,6; 93,9	44,9; 71,4	78,8; 96,1

CR: Complete Remission (Komplette Remission); HI: Histologically ineligible; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht evaluierbar; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung); PR: Partielle Remission; SDI: Stable Disease (Stabile Erkrankung)

Tabelle 4-115: Dauer des objektiven Ansprechens gemäß IRF, nach Baseline B-Symptomatik – weitere Untersuchungen

Baseline B-Symptomatik	N	Anzahl der Patienten mit objektivem Ansprechen		Dauer des objektiven Ansprechens (Monate)			
			Anzahl der Patienten mit folgender PD oder Tod	Median	95% KI	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
vorhanden	17	15	9	12,9	1,3; -	1,9; -	0,1 / 21,7+
nicht vorhanden	41	35	18	13,2	5,7; -	3,0; -	0,7 / 21,0+
Total	58	50	27	13,2	5,7; -	2,1; -	0,1 / 21,7+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

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

Tabelle 4-116: Dauer des objektiven Ansprechens bei Patienten mit komplettem Ansprechen gemäß IRF, nach Baseline B-Symptomatik – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit komplettem Ansprechen		Dauer des objektiven Ansprechens (Monate)			
Baseline B-Symptomatik	N		Anzahl der Patienten mit folgender PD oder Tod	Median	95% KI	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
vorhanden	17	11	5	-	4,9; -	8,3; -	1,9 / 21,7+
nicht vorhanden	41	23	8	17,1	13,0; -	13,0; -	0,7 / 20,8+
Total	58	34	13	-	13,0; -	12,9; -	0,7 / 21,7+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

Tabelle 4-117: Zeit bis zum objektiven bzw. kompletten Ansprechen gemäß IRF, nach Baseline B-Symptomatik – weitere Untersuchungen

		Zeit bis zum objektiven Ansprechen gemäß IRF, nach Baseline B-Symptomatik				Zeit bis zum kompletten Ansprechen gemäß IRF, nach Baseline B-Symptomatik			
Baseline B-Symptomatik	N	Anzahl der Patienten mit objektivem Ansprechen				Anzahl der Patienten mit komplettem Ansprechen			
		n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
vorhanden	17	15	6,86 (2,83)	5,71	5,0 / 14,0	11	12,86 (9,90)	11,71	5,1 / 41,1
nicht vorhanden	41	35	6,89 (2,38)	6,00	4,3 / 12,1	23	14,56 (9,94)	12,14	5,1 / 50,3
Total	58	50	6,88 (2,49)	5,86	4,3 / 14,0	34	14,01 (9,81)	11,93	5,1 / 50,3

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

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

Tabelle 4-118: Gesamtüberleben, nach Baseline B-Symptomatik – weitere Untersuchungen

Baseline B-Symptomatik	N	Anzahl der Todesfälle, n (%)	Geschätzte Gesamtüberlebensrate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Gesamtüberleben (Monate)			
			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	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
vorhanden	17	9 (53)	82 (64; 100)	65 (42; 87)	59 (35; 82)	47 (23; 71)	47 (23; 71)	47 (23; 71)	47 (23; 71)	47 (23; 71)	10,5	4,5; -	5,4; -	0,8 / 23,0+
nicht vorhanden	41	10 (24)	98 (93; 100)	90 (81; 99)	83 (71; 94)	80 (68; 93)	74 (60; 88)	74 (60; 88)	74 (60; 88)	74 (60; 88)	-	-; -	14,6; -	2,4 / 23,8+
Total	58	19 (33)	93 (87; 100)	83 (73; 92)	76 (65; 87)	70 (59; 82)	66 (54; 79)	66 (54; 79)	66 (54; 79)	66 (54; 79)	-	-; -	9,4; -	0,8 / 23,8+

KI: Konfidenzintervall

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

Tabelle 4-119: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF, nach Baseline B-Symptomatik – weitere Untersuchungen

Baseline B-Symptomatik	N	Anzahl der Patienten mit PD oder Tod, n (%)	Geschätzte progressionsfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Progressionsfreies Überleben (Monate)			
			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	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
vorhanden	17	11 (65)	76 (56; 97)	59 (35; 82)	53 (29; 77)	47 (23; 71)	41 (18; 65)	34 (11; 57)	34 (11; 57)	34 (11; 57)	9,4	2,6; -	3,1; -	0,8 / 23,0+
nicht vorhanden	41	21 (51)	83 (71; 94)	68 (53; 82)	60 (45; 75)	57 (42; 73)	50 (34; 66)	45 (28; 63)	38 (18; 58)	38 (18; 58)	15,6	6,9; -	4,4; -	1,2 / 23,6+
Total	58	32 (55)	81 (71; 94)	65 (53; 77)	58 (45; 71)	54 (41; 67)	47 (34; 61)	42 (28; 56)	37 (22; 52)	37 (22; 52)	14,3	6,9; -	3,6; -	0,8 / 23,6+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

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

Tabelle 4-120: Ereignisfreies Überleben, nach Baseline B-Symptomatik – weitere Untersuchungen

Baseline B-Symptomatik	N	Anzahl der Patienten mit PD oder Behandlungsabbruch, n (%)	Geschätzte ereignisfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Ereignisfreies Überleben (Monate)			
			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	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
vorhanden	17	12 (71)	76 (56; 97)	53 (29; 77)	47 (23; 71)	35 (13; 58)	29 (8; 51)	29 (8; 51)	29 (8; 51)	29 (8; 51)	8,0	2,5; -	3,6; -	0,0 / 23,0+
nicht vorhanden	41	32 (78)	71 (57; 85)	51 (36; 67)	41 (26; 57)	29 (15; 43)	23 (10; 37)	23 (10; 37)	16 (0; 31)	16 (0; 31)	6,7	4,1; 9,5	2,2; 14,5	0,0 / 23,8+
Total	58	44 (76)	72 (61; 84)	52 (39; 65)	43 (30; 56)	31 (19; 43)	25 (14; 36)	25 (14; 36)	19 (5; 33)	19 (5; 33)	6,7	4,2; 9,5	2,4; 20,0	0,0 / 23,8+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

Es konnten keine signifikanten Unterschiede der einzelnen Subgruppen mit oder ohne B-Symptomatik zur Baseline gemessen werden. Das mediane PFS war bei Patienten ohne Baseline B-Symptomatik (15,6 Monate) länger als bei Patienten mit B-Symptomatik (9,4 Monaten). Die ORR auf die Behandlung wurde bei 88% der Patienten mit vorhandenen B-Symptomen bei Baseline und bei 85% der Patienten ohne vorhandene B-Symptome bei Baseline beobachtet. Generell ist eine Aussage über den Einfluss der Baseline B-Symptomatik auf die Behandlungseffekte aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in den Subgruppen nicht möglich.

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

### 4.3.2.3.3.2.8 Anzahl der vorangegangenen Behandlungen

Tabelle 4-121: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF, nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen – weitere Untersuchungen

Anzahl der vorangegangenen Behandlungen	N	Bestes klinisches Ansprechen						Objektive Rate des Ansprechens (CR + PR) n (%)	Kontrollrate der Erkrankung (CR + PR + SDI) n (%)	95% KI zweiseitig, F-Verteilung		
		CR n (%)	PR n (%)	SDI n (%)	PD n (%)	HI n (%)	NE n (%)			Objektives Ansprechen (CR + PR)	Komplette Remission (CR)	Krankheitskontrolle (CR + PR + SDI)
1	8	2 (25)	3 (38)	1 (13)	0 (0)	2 (25)	0 (0)	5 (63)	6 (75)	24,5; 91,5	3,2; 65,1	34,9; 96,8
>1	50	32 (64)	13 (26)	1 (2)	3 (6)	0 (0)	1 (2)	45 (90)	46 (92)	78,2; 96,7	49,2; 77,1	80,8; 97,8
Total	58	34 (59)	16 (28)	2 (3)	3 (5)	2 (3)	1 (2)	50 (86)	52 (90)	74,6; 93,9	44,9; 71,4	78,8; 96,1

CR: Complete Remission (Komplette Remission); HI: Histologically ineligible (Histologisch untauglich); KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht evaluierbar; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung); PR: Partielle Remission; SDI: Stable Disease (Stabile Erkrankung)

Tabelle 4-122: Dauer des objektiven Ansprechens gemäß IRF, nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen – weitere Untersuchungen

Anzahl der vorangegangenen Behandlungen	N	Anzahl der Patienten mit objektivem Ansprechen		Dauer des objektiven Ansprechens (Monate)			
			Anzahl der Patienten mit folgender PD oder Tod	Median	95% KI	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
1	8	5	2	-	1,2; -	2,1; -	1,2 / 21,7+
>1	50	45	25	13,0	5,7; -	3,0; -	0,1 / 20,8+
Total	58	50	27	13,2	5,7; -	2,1; -	0,1 / 21,7+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)



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

Tabelle 4-123: Dauer des objektiven Ansprechens bei Patienten mit komplettem Ansprechen gemäß IRF, nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit komplettem Ansprechen		Dauer des objektiven Ansprechens (Monate)			
Anzahl der vorangegangenen Behandlungen	N		Anzahl der Patienten mit folgender PD oder Tod	Median	95% KI	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
1	8	2	0	-	-; -	-; -	8,7 + / 21,7+
>1	50	32	13	17,1	13,0; -	12,6; -	0,7 / 20,8+
Total	58	34	13	-	13,0; -	12,9; -	0,7 / 21,7+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

Tabelle 4-124: Zeit bis zum objektiven bzw. kompletten Ansprechen gemäß IRF, nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen – weitere Untersuchungen

		Zeit bis zum objektiven Ansprechen gemäß IRF, nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen				Zeit bis zum kompletten Ansprechen gemäß IRF, nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen			
		Anzahl der Patienten mit objektivem Ansprechen				Anzahl der Patienten mit komplettem Ansprechen			
Anzahl der vorangegangenen Behandlungen	N	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
1	8	5	7,74 (2,72)	6,43	5,3 / 11,3	2	10,86 (1,21)	10,86	10,0 / 11,7
>1	50	45	6,78 (2,48)	5,86	4,3 / 14,0	32	14,21 (10,09)	12,07	5,1 / 50,3
Total	58	50	6,88 (2,49)	5,86	4,3 / 14,0	34	14,01 (9,81)	11,93	5,1 / 50,3

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

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

Tabelle 4-125: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF, nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit PD oder Tod, n (%)	Geschätzte progressionsfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Progressionsfreies Überleben (Monate)			
Anzahl der vorangegangenen Behandlungen	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	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
1	8	2 (25)	86 (60; 100)	71 (38; 100)	71 (38; 100)	71 (38; 100)	71 (38; 100)	71 (38; 100)	71 (38; 100)	71 (38; 100)	-	2,4; -	4,7; -	2,0+ / 23,0+
>1	50	30 (60)	80 (69; 91)	64 (51; 77)	56 (42; 70)	52 (38; 66)	45 (30; 59)	38 (23; 53)	32 (15; 48)	32 (15; 48)	14,1	5,7; 18,4	3,3; -	0,8 / 23,6+
Total	58	32 (55)	81 (71; 91)	65 (53; 77)	58 (45; 71)	54 (41; 67)	47 (34; 61)	42 (28; 56)	37 (22; 52)	37 (22; 52)	14,3	6,9; -	3,6; -	0,8 / 23,6+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

Tabelle 4-126: Rückgang B-Symptomatik (Baseline), nach Anzahl der vorangegangenen Behandlungen, Untergruppe von Patienten mit einer B-Symptomatik bei Baseline\* – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit Rückgang der B-Symptomatik**		Zeit bis zum Rückgang der B-Symptomatik (Wochen)		
Anzahl der vorangegangenen Behandlungen	N	n (%)	95% KI zweiseitig, exakt, in %	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
1	2	2 (100)	15,8; 100,0	3,36 (1,72)	3,36	2,1; 4,6
>1	15	12 (80)	51,9; 95,7	3,85 (2,70)	3,14	0,3; 9,1
Total	17	14 (82)	56,6; 96,2	3,78 (2,53)	3,14	0,3; 9,1

\*Patienten mit einer B Symptomatik bei Baseline wurden identifiziert als alle Patienten mit B Symptomatik zum Zeitpunkt Zyklus 1, Tag 1

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

KI: Konfidenzintervall; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Generell ist eine Aussage über den Einfluss der vorangegangenen Behandlungen auf die Behandlungseffekte aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in den Subgruppen nicht möglich. Die ORR auf die Behandlung wurde bei 63% der Patienten mit einer vorangegangenen Behandlung und bei 90% der Patienten mit mehr als einer vorangegangenen Behandlung beobachtet.

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

**4.3.2.3.2.9 Vorangegangene Stammzelltransplantation**

Tabelle 4-127: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF, nach vorangegangener ASCT – weitere Untersuchungen

Vorangegangene ASCT	N	Bestes klinisches Ansprechen						Objektive Rate des Ansprechens (CR + PR) n (%)	Kontrollrate der Erkrankung (CR + PR + SDI) n (%)	95% KI zweiseitig, F-Verteilung		
		CR n (%)	PR n (%)	SDI n (%)	PD n (%)	HI n (%)	NE n (%)			Objektives Ansprechen (CR + PR)	Komplette Remission (CR)	Krankheitskontrolle (CR + PR + SDI)
ja	15	11 (73)	2 (13)	1 (7)	0 (0)	0 (0)	1 (7)	13 (87)	14 (93)	59,5; 98,3	44,9; 92,2	68,1; 99,8
nein	43	23 (53)	14 (33)	1 (2)	3 (7)	2 (5)	0 (0)	37 (86)	38 (88)	72,1; 94,7	37,7; 68,8	74,9; 96,1
Total	58	34 (59)	16 (28)	2 (3)	3 (5)	2 (3)	1 (2)	50 (86)	52 (90)	74,6; 93,9	44,9; 71,4	78,8; 96,1

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); CR: Complete Remission (Komplette Remission); HI: Histologically ineligible (Histologisch untauglich); KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht evaluierbar; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung); PR: Partielle Remission; SDI: Stable Disease (Stabile Erkrankung)

Tabelle 4-128: Dauer des objektiven Ansprechens gemäß IRF, nach vorangegangener ASCT – weitere Untersuchungen

Vorangegangene ASCT	N	Anzahl der Patienten mit objektivem Ansprechen		Dauer des objektiven Ansprechens (Monate)			
		Anzahl der Patienten mit folgender PD oder Tod		Median	95% KI	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
ja	15	13	4	-	2,1; -	8,3; -	0,7 / 18,2+
nein	43	37	23	12,9	4,9; 17,1	2,1; -	0,1 / 21,7+
Total	58	50	27	13,2	5,7; -	2,1; -	0,1 / 21,7+

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

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

Tabelle 4-129: Dauer des objektiven Ansprechens bei Patienten mit komplettem Ansprechen gemäß IRF, nach vorangegangener ASCT – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit komplettem Ansprechen		Dauer des objektiven Ansprechens (Monate)			
vorangegangene ASCT	N		Anzahl der Patienten mit folgender PD oder Tod	Median	95% KI	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
ja	15	11	2	-	8,3; -	-; -	0,7 / 18,2+
nein	43	23	11	17,1	12,6; -	12,6; -	1,9 / 21,7+
Total	58	34	13	-	13,0; -	12,9; -	0,7 / 21,7+

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

Tabelle 4-130: Zeit bis zum objektiven bzw. kompletten Ansprechen gemäß IRF, nach vorangegangener ASCT – weitere Untersuchungen

		Zeit bis zum objektiven Ansprechen gemäß IRF, nach vorangegangener ASCT				Zeit bis zum kompletten Ansprechen gemäß IRF, nach vorangegangener ASCT			
vorangegangene ASCT	N	Anzahl der Patienten mit objektivem Ansprechen				Anzahl der Patienten mit kompletten Ansprechen			
		n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
ja	15	13	6,79 (2,09)	6,00	5,1 / 11,1	11	11,97 (3,55)	12,14	5,6 / 20,3
nein	43	37	6,91 (2,65)	5,86	4,3 / 14,0	23	14,98 (11,65)	11,71	5,1 / 50,3
Total	58	50	6,88 (2,49)	5,86	4,3 / 14,0	34	14,01 (9,81)	11,93	5,1 / 50,3

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 4-131: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF, nach vorangegangener ASCT – weitere Untersuchungen

Vorangegangene ASCT	N	Anzahl der Patienten mit PD oder Tod, n (%)	Geschätzte progressionsfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Progressionsfreies Überleben (Monate)			
			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	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
ja	15	6 (40)	80 (60; 100)	67 (43; 91)	67 (43; 91)	60 (35; 85)	60 (35; 85)	60 (35; 85)	60 (35; 85)	60 (35; 85)	-	2,7; -	3,6; -	0,8 / 19,6+
nein	43	26 (60)	81 (69; 93)	64 (50; 79)	55 (39; 70)	52 (37; 67)	43 (27; 59)	36 (20; 52)	31 (15; 47)	31 (15; 47)	14,1	5,7; 18,4	3,3; -	0,9 / 23,6+
Total	58	32 (55)	81 (71; 91)	65 (53; 77)	58 (45; 71)	54 (41; 67)	47 (34; 61)	42 (28; 56)	37 (22; 52)	37 (22; 52)	14,3	6,9; -	3,6; -	0,8 / 23,6+

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

Tabelle 4-132: Rückgang B-Symptomatik (Baseline), nach vorangegangener ASCT, Untergruppe von Patienten mit einer B-Symptomatik bei Baseline\* – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit Rückgang der B-Symptomatik**		Zeit bis zum Rückgang der B-Symptomatik (Wochen)		
Vorangegangene ASCT	N	n (%)	95% KI zweiseitig, exakt, in %	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
ja	6	5 (83)	35,9; 99,6	4,29 (4,12)	3,00	0,3 / 9,1
nein	11	9 (82)	48,2; 97,7	3,49 (1,29)	3,14	2,1 / 5,6
Total	17	14 (82)	56,6; 96,2	3,78 (2,53)	3,14	0,3 / 9,1

\*Patienten mit einer B Symptomatik bei Baseline wurden identifiziert als alle Patienten mit B Symptomatik zum Zeitpunkt Zyklus 1, Tag 1

\*\* 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)

Generell ist eine Aussage über den Einfluss einer vorangegangenen ASCT auf die Behandlungseffekte aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in den Subgruppen nicht möglich. Die ORR auf die Behandlung wurde bei 87% der Patienten mit vorangegangener ASCT und bei 86% ohne vorangegangener ASCT beobachtet.

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

**4.3.2.3.2.10 Rezidivierter versus refraktierter Status**

Tabelle 4-133: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF, nach r/r Status – weitere Untersuchungen

Status	N	Bestes klinisches Ansprechen						Objektive Rate des Ansprechens (CR + PR) n (%)	Kontrollrate der Erkrankung (CR + PR + SDI) n (%)	95% KI zweiseitig, F-Verteilung		
		CR n (%)	PR n (%)	SDI n (%)	PD n (%)	HI n (%)	NE n (%)			Objektives Ansprechen (CR + PR)	Komplette Remission (CR)	Krankheitskontrolle (CR + PR + SDI)
rezidiert	29	20 (69)	8 (28)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	28 (97)	29 (100)	82,2; 99,9	49,2; 84,7	88,1; 100,0
refraktär	29	14 (48)	8 (28)	1 (3)	3 (10)	2 (7)	1 (3)	22 (76)	23 (79)	56,5; 89,7	29,4; 67,5	60,3; 92,0
Total	58	34 (59)	16 (28)	2 (3)	3 (5)	2 (3)	1 (2)	50 (86)	52 (90)	74,6; 93,9	44,9; 71,4	78,8; 96,1

CR: Complete Remission (Komplette Remission); HI: Histologically ineligible (Histologisch untauglich); KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht evaluierbar; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung); PR: Partielle Remission; SDI: Stable Disease (Stabile Erkrankung)

Tabelle 4-134: Dauer des objektiven Ansprechens gemäß IRF, nach r/r Status – weitere Untersuchungen

Status	N	Anzahl der Patienten mit objektivem Ansprechen		Dauer des objektiven Ansprechens (Monate)			
			Anzahl der Patienten mit folgender PD oder Tod	Median	95% KI	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
rezidiert	29	28	12	17,1	5,6; -	3,2; -	0,7 / 19,1+
refraktär	29	22	15	12,6	2,1; 15,5	2,1; -	0,1 / 21,7+
Total	58	50	27	13,2	5,7; -	2,1; -	0,1 / 21,7+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)



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

Tabelle 4-135: Dauer des objektiven Ansprechens bei Patienten mit komplettem Ansprechen gemäß IRF, nach r/r Status – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit komplettem Ansprechen		Dauer des objektiven Ansprechens (Monate)			
Status	N		Anzahl der Patienten mit folgender PD oder Tod	Median	95% KI	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
rezidiert	29	20	5	-	17,1; -	17,1; -	0,7 / 19,1+
refraktär	29	14	8	13,2	8,3; -	12,6; -	1,9 / 21,7+
Total	58	34	13	-	13,0; -	12,9; -	0,7 / 21,7+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

Tabelle 4-136: Zeit bis zum objektiven bzw. kompletten Ansprechen gemäß IRF, nach r/r Status – weitere Untersuchungen

		Zeit bis zum objektiven Ansprechen gemäß IRF, nach r/r Status				Zeit bis zum kompletten Ansprechen gemäß IRF, nach r/r Status			
Status	N	Anzahl der Patienten mit objektivem Ansprechen				Anzahl der Patienten mit komplettem Ansprechen			
		n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
rezidiert	29	28	6,17 (1,54)	5,86	5,1 / 11,1	20	11,98 (6,03)	11,86	5,1 / 30,3
refraktär	29	22	7,79 (3,15)	6,14	4,3 / 14,0	14	16,91 (13,26)	12,21	5,1 / 50,3
Total	58	50	6,88 (2,49)	5,86	4,3 / 14,0	34	14,01 (9,81)	11,93	5,1 / 50,3

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

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

Tabelle 4-137: Gesamtüberleben, nach r/r Status – weitere Untersuchungen

Status	N	Anzahl der Todesfälle, n (%)	Geschätzte Gesamtüberlebensrate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Gesamtüberleben (Monate)			
			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	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
rezidiert	29	5 (17)	100 (100; 100)	93 (84; 100)	86 (74; 99)	83 (69; 96)	83 (69; 96)	83 (69; 96)	83 (69; 96)	83 (69; 96)	-	-; -	-; -	4,5 / 23,3+
refraktär	29	14 (48)	86 (74; 99)	72 (56; 89)	65 (48; 83)	58 (40; 76)	49 (30; 68)	49 (30; 68)	49 (30; 68)	49 (30; 68)	14,6	6,8; -	5,8; -	0,8 / 23,8+
Total	58	19 (33)	93 (87; 100)	83 (73; 92)	76 (65; 87)	70 (59; 82)	66 (54; 79)	66 (54; 79)	66 (54; 79)	66 (54; 79)	-	-; -	9,4; -	0,8 / 23,8+

KI: Konfidenzintervall

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

Tabelle 4-138: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF, nach r/r Status – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit PD oder Tod, n (%)	Geschätzte progressionsfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Progressionsfreies Überleben (Monate)			
Status	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	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
rezidiert	29	13 (45)	83 (69; 97)	69 (52; 86)	62 (44; 80)	59 (41; 77)	59 (41; 77)	59 (41; 77)	44 (16; 72)	44 (16; 72)	18,4	5,7; -	4,6; -	2,4 / 20,4+
refraktär	29	19 (66)	79 (64; 94)	61 (43; 79)	54 (35; 72)	50 (31; 68)	36 (17; 55)	26 (8; 44)	26 (8; 44)	26 (8; 44)	9,4	4,2; 15,6	3,1; -	0,8 / 23,6+
Total	58	32 (55)	81 (71; 91)	65 (53; 77)	58 (45; 71)	54 (41; 67)	47 (34; 61)	42 (28; 56)	37 (22; 52)	37 (22; 52)	14,3	6,9; -	3,6; -	0,8 / 23,6+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

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

Tabelle 4-139: Ereignisfreies Überleben, nach r/r Status – weitere Untersuchungen

Status	N	Anzahl der Patienten mit PD oder Behandlungsabbruch, n (%)	Geschätzte ereignisfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Ereignisfreies Überleben (Monate)			
			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	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
rezidiert	29	19 (66)	86 (74; 99)	59 (41; 77)	52 (34; 70)	45 (27; 63)	38 (20; 56)	38 (20; 56)	19 (0; 47)	19 (0; 47)	9,3	4,9; -	4,5; 20,0	0,0 / 20,4+
refraktär	29	25 (86)	59 (41; 77)	45 (27; 63)	34 (17; 52)	17 (3; 31)	11 (0; 24)	11 (0; 24)	11 (0; 24)	11 (0; 24)	4,2	2,1; 9,1	2,1; 9,5	0,0 / 23,8+
Total	58	44 (76)	72 (61; 84)	52 (39; 65)	43 (30; 56)	31 (19; 43)	25 (14; 36)	25 (14; 36)	19 (5; 33)	19 (5; 33)	6,7	4,2; 9,5	2,4; 20,0	0,0 / 23,8+

KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

Tabelle 4-140: Rückgang B-Symptomatik (Baseline), nach r/r Status, Untergruppe von Patienten mit einer B-Symptomatik bei Baseline\* – weitere Untersuchungen

Status	N	Anzahl der Patienten mit Rückgang der B-Symptomatik**		Zeit bis zum Rückgang der B-Symptomatik (Wochen)		
		n (%)	95% KI zweiseitig, exakt, in %	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
rezidiert	7	7 (100)	59,0; 100,0	4,16 (3,45)	3,14	0,3 / 9,1
refraktär	10	7 (70)	34,8; 93,3	3,39 (1,26)	3,14	2,1 / 5,6
Total	17	14 (82)	56,6; 96,2	3,78 (2,53)	3,14	0,3 / 9,1

\*Patienten mit einer B Symptomatik bei Baseline wurden identifiziert als alle Patienten mit B Symptomatik zum Zeitpunkt Zyklus 1, Tag 1

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

KI: Konfidenzintervall; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Generell ist eine Aussage über den Einfluss eines r/r Status auf die Behandlungseffekte aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in den Subgruppen nicht möglich. Die ORR auf die Behandlung wurde bei 97% der Patienten mit rezidiertem Status und bei 76% der Patienten mit refraktärem Status beobachtet.

#### 4.3.2.3.3.2.11 Primäre refraktäre Erkrankung

In der Studie hatten 36 der 58 Patienten (62%) eine primäre refraktäre Erkrankung nach Erstlinientherapie. Dies war dadurch definiert, dass Patienten keine CR mit der Erstlinientherapie erreichten oder eine Erkrankungsprogression innerhalb von 3 Monaten erlitten. Bei den Patienten mit primärer refraktärer Erkrankung war das ORR bei 78% (28 von 36 Patienten), verglichen mit einer ORR von 100% (22 von 22 Patienten) bei den Patienten ohne primäre refraktäre Erkrankung. Die CR-Raten unterschieden sich nicht zwischen den Patientengruppen – 58% der Patienten mit primärer refraktärer Erkrankung (21 von 36 Patienten) vs. 59% der Patienten ohne primäre refraktäre Erkrankung (13 von 22 Patienten). Die mediane Dauer bis zum objektiven Ansprechen und einer CR unterschied sich nicht zwischen den Subgruppen. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen war in den Subgruppen identisch. Das mediane PFS bei Patienten mit primärer refraktärer Erkrankung beträgt 14,3 Monate und bei Patienten ohne primäre refraktäre Erkrankung 15,6 Monate. Das mediane OS wurde in keiner der Subgruppen erreicht. Das mediane EFS ist länger bei Patienten ohne primäre refraktäre Erkrankung. Generell ist eine Aussage über den Einfluss einer primären refraktären Erkrankung auf die Behandlungseffekte aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in den Subgruppen nicht möglich.

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

**4.3.2.3.3.2.12 ALK Status**

Tabelle 4-141: Bestes klinisches Ansprechen gemäß IRF, nach ALK Status – weitere Untersuchungen

		Bestes klinisches Ansprechen						Objektive Rate des Ansprechens (CR + PR) n (%)	Kontrollrate der Erkrankung (CR + PR + SDI) n (%)	95% KI zweiseitig, F-Verteilung		
ALK Status	N	CR n (%)	PR n (%)	SDI n (%)	PD n (%)	HI n (%)	NE n (%)			Objektives Ansprechen (CR + PR)	Komplette Remission (CR)	Krankheitskontrolle (CR + PR + SDI)
positiv	16	11 (69)	2 (13)	1 (6)	2 (13)	0 (0)	0 (0)	13 (81)	14 (88)	54,4; 96,0	41,3; 89,0	61,7; 98,4
negativ	42	23 (55)	14 (33)	1 (2)	1 (2)	2 (5)	1 (2)	37 (88)	38 (90)	74,4; 96,0	38,7; 70,2	77,4; 97,3
Total	58	34 (59)	16 (28)	2 (3)	3 (5)	2 (3)	1 (2)	50 (86)	52 (90)	74,6; 93,9	44,9; 71,4	78,8; 96,1

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; CR: Complete Remission (Komplette Remission); HI: Histologically ineligibile (Histologisch untauglich); KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht evaluierbar ; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung); PR: Partielle Remission; SDI: Stable Disease (Stabile Erkrankung)

Tabelle 4-142: Dauer des objektiven Ansprechens gemäß IRF, nach ALK Status – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit objektivem Ansprechen		Dauer des objektiven Ansprechens (Monate)			
ALK Status	N		Anzahl der Patienten mit folgender PD oder Tod	Median	95% KI	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
positiv	16	13	7	15,5	4,9; -	8,3; -	1,3 / 18,2+
negativ	42	37	20	13,0	4,3; -	2,1; -	0,1 / 21,7+
Total	58	50	27	13,2	5,7; -	2,1; -	0,1 / 21,7+

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

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

Tabelle 4-143: Dauer des objektiven Ansprechens bei Patienten mit komplettem Ansprechen gemäß IRF, nach ALK Status – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit komplettem Ansprechen		Dauer des objektiven Ansprechens (Monate)			
ALK Status	N		Anzahl der Patienten mit folgender PD oder Tod	Median	95% KI	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
positiv	16	11	5	-	8,3; -	12,9; -	4,9 / 18,2+
negativ	42	23	8	-	12,6; -	12,6; -	0,7 / 21,7+
Total	58	34	13	-	13,0; -	12,9; -	0,7 / 21,7+

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

Tabelle 4-144: Zeit bis zum objektiven bzw. kompletten Ansprechen gemäß IRF, nach ALK Status – weitere Untersuchungen

		Zeit bis zum objektiven Ansprechen gemäß IRF, nach ALK Status				Zeit bis zum kompletten Ansprechen gemäß IRF, nach ALK Status			
		Anzahl der Patienten mit objektivem Ansprechen				Anzahl der Patienten mit komplettem Ansprechen			
ALK Status	N	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.	n	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
positiv	16	13	6,66 (2,77)	6,00	4,3 / 14,0	11	18,25 (10,05)	14,00	5,1 / 41,1
negativ	42	37	6,96 (2,43)	5,86	5,0 / 12,1	23	11,98 (9,23)	11,14	5,1 / 50,3
Total	58	50	6,88 (2,49)	5,86	4,3 / 14,0	34	14,01 (9,81)	11,93	5,1 / 50,3

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; IRF: Independent Review Facility (Unabhängige Auswertungsstelle); SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

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

Tabelle 4-145: Gesamtüberleben, nach ALK Status – weitere Untersuchungen

ALK Status	N	Anzahl der Todesfälle, n (%)	Geschätzte Gesamtüberlebensrate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Gesamtüberleben (Monate)			
			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	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
positiv	16	6 (38)	88 (71; 100)	81 (62; 100)	81 (62; 100)	69 (46; 91)	61 (36; 86)	61 (36; 86)	61 (36; 86)	61 (36; 86)	-	9,4; -	10,0; -	1,6 / 19,8+
negativ	42	13 (31)	95 (89; 100)	83 (72; 95)	74 (60; 87)	71 (57; 85)	68 (54; 83)	68 (54; 83)	68 (54; 83)	68 (54; 83)	-	-; -	8,3; -	0,8 / 23,8+
Total	58	19 (33)	93 (87; 100)	83 (73; 92)	76 (65; 87)	70 (59; 82)	66 (54; 79)	66 (54; 79)	66 (54; 79)	66 (54; 79)	-	-; -	9,4; -	0,8 / 23,8+

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; KI: Konfidenzintervall



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

Tabelle 4-146: Progressionsfreies Überleben gemäß IRF, nach ALK Status – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit PD oder Tod, n (%)	Geschätzte progressionsfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Progressionsfreies Überleben (Monate)			
ALK Status	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	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
positiv	16	9 (56)	74 (52; 96)	74 (52; 96)	67 (44; 91)	61 (36; 85)	47 (22; 72)	38 (12; 64)	38 (12; 64)	38 (12; 64)	14,6	2,6; -	2,6; -	0,9 / 19,7+
negativ	42	23 (55)	83 (72; 95)	62 (47; 77)	54 (39; 70)	52 (37; 67)	49 (33; 64)	44 (28; 61)	38 (20; 56)	38 (20; 56)	14,3	4,7; -	3,6; -	0,8 / 23,6+
Total	58	32 (55)	81 (71; 91)	65 (53; 77)	58 (45; 71)	54 (41; 67)	47 (34; 61)	42 (28; 56)	37 (22; 52)	37 (22; 52)	14,3	6,9; -	3,6; -	0,8 / 23,6+

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

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

Tabelle 4-147: Ereignisfreies Überleben, nach ALK Status – weitere Untersuchungen

ALK Status	N	Anzahl der Patienten mit PD oder Behandlungsabbruch, n (%)	Geschätzte ereignisfreie Rate in % (Kaplan-Meier-Methode) bei								Ereignisfreies Überleben (Monate)			
			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	25%-75% Perzentil	Min. / Max.
positiv	16	11 (69)	63 (39; 86)	63 (39; 86)	56 (32; 81)	38 (14; 61)	31 (9; 54)	31 (9; 54)	31 (9; 54)	31 (9; 54)	9,4	1,9; -	2,0; -	0,9 / 17,2+
negativ	42	33 (79)	76 (63; 89)	48 (33; 63)	38 (23; 53)	28 (15; 42)	23 (10; 36)	23 (10; 36)	17 (3; 31)	17 (3; 31)	5,7	4,2; 9,1	3,4; 14,5	0,0 / 23,8+
Total	58	44 (76)	72 (61; 84)	52 (39; 65)	43 (30; 56)	31 (19; 43)	25 (14; 36)	25 (14; 36)	19 (5; 33)	19 (5; 33)	6,7	4,2; 9,5	2,4; 20,0	0,0 / 23,8+

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; KI: Konfidenzintervall; PD: Progressive Disease (Progrediente Erkrankung)

Tabelle 4-148: Rückgang B-Symptomatik (Baseline), nach ALK Status, Untergruppe von Patienten mit einer B-Symptomatik bei Baseline\* – weitere Untersuchungen

		Anzahl der Patienten mit Rückgang der B-Symptomatik**		Zeit bis zum Rückgang der B-Symptomatik (Wochen)		
ALK Status	N	n (%)	95% KI zweiseitig, exakt, in %	Mittelwert (SD)	Median	Min. / Max.
positiv	7	6 (86)	42,1; 99,6	2,10 (1,25)	2,57	0,3 / 3,1
negativ	10	8 (80)	44,4; 97,5	5,04 (2,56)	4,86	2,1 / 9,1
Total	17	14 (82)	56,6; 96,2	3,78 (2,53)	3,14	0,3 / 9,1

\*Patienten mit einer B Symptomatik bei Baseline wurden identifiziert als alle Patienten mit B Symptomatik zum Zeitpunkt Zyklus 1, Tag 1

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

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; KI: Konfidenzintervall; SD: Standard Deviation (Standardabweichung)

Generell ist eine Aussage über den Einfluss des ALK Status auf die Behandlungseffekte aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in den Subgruppen nicht möglich. Bei der Analyse des Einflusses des ALK-Status auf die Behandlungseffekte konnte kein Unterschied zwischen ALK- negativen und ALK+ Tumoren gefunden werden. Die ORR auf die Behandlung wurde bei 81% der Patienten mit positivem ALK Status und bei 88% der Patienten mit negativem ALK Status 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.*

Im Abschnitt 4.3.2.3.3 werden als weitere Untersuchungen die Ergebnisse der Zulassungsstudie (SG035-0004) im Anwendungsgebiet B präsentiert. Die Studie ist multizentrische, offene und einarmige Zulassungsstudie der Phase II. Insgesamt wurden 58 Patienten in diese Studie eingeschlossen. Das mediane Alter betrug 52 Jahre (Spannbreite von 14 bis 76). Die Mehrheit der Patienten war männlich (57%) und weiß (83%). Die in der Studie teilnehmenden Patienten wurden im Allgemeinen ambulant versorgt und konnten normalen Aktivitäten selbstständig nachkommen, wie durch einen ECOG Performance Status von 0 (33%) oder 1 (66%) indiziert. Eine Studienteilnahme mit einem ECOG Performance Status von 2 war nach Studienprotokoll nicht gestattet; dennoch wies ein Patient einen ECOG Performance Status von 2 auf. 56 Patienten (97%) hatten ein nach zentralem pathologischem Review diagnostiziertes sALCL. Bei 2 Patienten (3%) wurde ein ALCL nach zentralem pathologischem Review nicht bestätigt, da diese mit HL bzw. lymphoproliferativer Erkrankung diagnostiziert wurden.

Die meisten Patienten befanden sich im Krankheitsstadium IV (36%) und III (14%) und der Großteil der Patienten (72%) hatte einen negativen Status bezüglich der ALK. 62% der Patienten wiesen eine primär-refraktäre Erkrankung auf, d.h. sie hatten unter der Frontlinientherapie keine CR erreicht, bzw. innerhalb der ersten 3 Monate nach Therapie ein Rezidiv erlitten. Alle Patienten hatten bereits Chemotherapie-Regimen erhalten, 15 Patienten eine autologe SCT. Die Hälfte der Patienten war bezüglich der letzten Therapie rezidiert und die Hälfte refraktär.

#### **Gesamtüberleben**

Zum Zeitpunkt des Datenbankschlusses waren 39 der 58 Patienten aus der Studie SG035-0004 am Leben, 19 Patienten (33%) waren verstorben. Hiervon verstarben 6 Patienten innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis Brentuximabvedotin. Das mediane Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier-Analyse wurde bisher nicht erreicht. Das geschätzte 12-Monats-Überleben liegt bei 70% (95% KI (59; 82)).

#### **Objektive Ansprechrate gemäß IRF**

Im ITT-Set (58 Patienten) lag die ORR bei 86% der Patienten (95% KI (74,6; 93,9)). Die mediane DOR berechnet nach Kaplan-Meier-Analyse betrug 13,2 Monate (95% KI (5,7; -)). Ein klinisches Ansprechen im Sinne einer CR wurde bei 34 Patienten (59%) und eine PR bei 16 Patienten (28%) erreicht. Eine Kontrolle der Erkrankung (definiert als erreichte SDI oder

besser) konnte bei 90% der Patienten beobachtet werden. Gemäß IRF Beurteilung, hatte sich bei 97% der Patienten die Tumorgroße reduziert.

### **Rate der kompletten Remission gemäß IRF**

Eine CR gemäß IRF konnte von 34 (59%) der 58 Patienten erreicht werden (95% KI (44,9; 71,4)). Unter diesen 34 Patienten war die mediane Dauer des Ansprechens nach Kaplan-Meier-Methodik noch nicht erreicht. Die Dauer des Ansprechens für diese Patienten reichte von 0,7 bis 21,7+ Monaten; 13 Patienten von diesen 34 Patienten, die eine CR erreicht hatten, erfuhren eine Krankheitsprogression oder verstarben.

### **Progressionsfreies Überleben gemäß IRF**

Das mediane PFS gemäß IRF im ITT-Set betrug 14,3 Monate (95% KI (6,9; -)) bei einer Spannbreite von 0,8 bis 23,6+ Monaten nach Kaplan-Meier-Analyse.

### **Ereignisfreies Überleben gemäß IRF**

Das mediane EFS gemäß IRF lag bei 6,7 Monaten (95% KI (4,2; 9,5)), mit einer Spannbreite von 0 bis 23,8+ Monaten nach Kaplan-Meier-Analyse für Patienten der ITT-Population.

### **Rückgangrate B-Symptomatik**

Eine bei Baseline vorhandene B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust >10%) verschwand unter Therapie mit Brentuximabvedotin bei 14 der 17 Patienten (82%). Die mediane Zeit bis zum Rückgang nach Kaplan-Meier-Analyse war 3,1 Wochen (Spannbreite von 0,3 bis 9,1 Wochen).

### **Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Tod**

Unerwünschte Ereignisse, welche bei mehr als 20% der Patienten auftraten, waren die periphere sensorische Neuropathie (41%), Übelkeit (40%), Müdigkeit (38%), Pyrexie (34%), Diarrhoe (29%), Hautausschlag (22%) und Neutropenie (21%). Die häufigsten (>15% der Patienten) unerwünschte Ereignisse, bei denen der Prüfarzt einen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation nicht ausschließen konnte (engl. treatment related) waren: Periphere sensorische Neuropathie (41%), Übelkeit (26%), Diarrhoe (19%) und Neutropenie (17%). UE in der Schwere  $\geq$  Grad 3 bei mehr als 10% der Patienten waren Neutropenie (21%), Thrombozytopenie (14%) und periphere sensorische Neuropathie (12%).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 43% der Patienten auf. Bei 19% der Patienten traten SUE auf, bei denen ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation zumindest nicht ausgeschlossen werden konnte. Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten traten bei 28% der Patienten auf, hierbei war das häufigste Ereignis die periphere sensorische Neuropathie (6 Patienten). Von 58 Patienten sind 19 Patienten (33%) verstorben (Datenbankschluss). Hiervon waren 13 Todesfälle (22%) erkrankungsbedingt. 6 Patienten starben innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis Brentuximabvedotin. Unerwünschte Ereignisse waren bei Patienten mit r/r sALCL zudem kontrollierbar.

## **Subgruppen**

Aufgrund der geringen Patientenpopulation waren keine statistisch signifikanten Unterschiede innerhalb der einzelnen Subgruppen vorhanden und eine Aussage zu den Behandlungseffekten in den einzelnen Gruppen ist nicht möglich. Wichtig bleibt festzuhalten, dass es keine Subgruppe gab, bei der keine klinisch bedeutende Anti-Tumor Aktivität festgestellt wurde.

Alle 58 Patienten haben die Behandlung mit Brentuximabvedotin beendet. 10 Patienten hatten die maximale Behandlungsdauer von 16 Zyklen. Bei 16 der 58 Patienten erfolgte nach der Behandlung mit Brentuximabvedotin eine Stammzelltransplantation (28%). 8 Patienten hatten eine autologe und 8 Patienten eine allogene SCT.

## **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.

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.

### **4.4.2 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.

#### **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 4-149: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Bezeichnung der Patientengruppen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
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 therapielevanten 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 Zulassung für Brentuximabvedotin als Orphan Drug zur Therapie von erwachsenen Patienten mit r/r sALCL wurden keine prospektiv randomisierten Vergleichsstudien durchgeführt. Die Zulassungsstudie ist eine einarmige Phase II Studie. **Das 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 wurden verwendet, um die überzeugenden Ergebnisse von Brentuximabvedotin in Kontext zu stellen und Aussagen über das Ausmaß des Zusatznutzens zu ermöglichen.

Beim sALCL handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung. Evidenz zu möglichen Therapieoptionen ist rar. Viele Studien sind retrospektiv und die Patientenzahlen meist klein. Es konnten nur wenige Leitlinien oder Übersichtsarbeiten identifiziert werden, die detaillierter auf die Therapie des sALCL eingehen (Savage et al., 2008; Dearden et al., 2011; National Comprehensive Cancer Network, 2012). Empfehlungen zu Standardtherapie beim r/r sALCL fehlen ganz.

Brentuximabvedotin wurde aufgrund eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses bei Patienten mit r/r sALCL als erste CD30-spezifische 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.



Brentuximabvedotin ist das einzige in Deutschland zugelassene Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r sALCL. Es gibt in Anwendungsgebiet B keine Behandlungsoption, die in Bezug auf das Überleben der Patienten ähnliche Effekte wie Brentuximabvedotin vorweisen können, d.h. für die eine geschätzte 12-Monats-Gesamtüberlebensrate von 70% gezeigt werden kann (Seattle Genetics Inc., 2011c).

Brentuximabvedotin wird angewendet bei der Therapie von erwachsenen Patienten mit r/r sALCL (SmPC/Fachinformation, 2012). Für Patienten mit r/r sALCL ist derzeit weder in Deutschland noch international ein Therapiestandard definiert. Vielmehr empfehlen internationale Leitlinien und Experten der „Deutschen Studiengruppe hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome“ (DSHNHL) eine patientenindividualisierte Therapie und möglichst den Einschluss in eine klinische Studie. Als Behandlungsoptionen beim Rezidiv nach Erstbehandlung des sALCL kommt bisher primär die autologe Stammzelltransplantation in Betracht. Weitere Therapieoptionen bestehen in der Chemotherapie (gegebenenfalls kombiniert mit Bestrahlung), der palliativen Behandlung oder Best Supportive Care (siehe auch Modul 3B, Abschnitt 3.2.1) (Jost et al., 2005; Dearden et al., 2011; National Comprehensive Cancer Network, 2012).

Brentuximabvedotin wurde durch die EMA aufgrund einer Phase II Studie zu einem frühen Entwicklungszeitpunkt zugelassen. Die EMA sieht somit ein positives Nutzen-Risiko-Profil für Patienten bereits in dieser frühen Phase der Entwicklung als gewährleistet. 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 Studien sinnvoll sein, wenn sie in Bezug auf den erwarteten Verlauf ohne die zu bewertende Intervention bewertet werden. Das rezidierte oder refraktäre sALCL ist eine seltene Erkrankung. Die Inzidenzraten sind beim r/r sALCL extrem niedrig. Hierin ist unter anderem begründet, warum keine RCTs identifiziert werden konnten.

Die Zulassungsstudie zeigt für Patienten mit r/r sALCL bei der Behandlung mit Brentuximabvedotin im Anwendungsgebiet und damit einem fortgeschrittenen Stadium und der Behandlung in der Drittlinientherapie Effekte, die unter konventionellen Therapien bisher nicht berichtet worden sind.

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 sALCL (siehe Modul 3)
- der innovativen, zielgerichteten zytotoxischen Wirkungsweise von Brentuximabvedotin. Brentuximabvedotin tötet hocheffektiv und spezifisch HL-

Zellen, da diese CD30 unabhängig vom Krankheitsstadium, der Therapielinie oder dem Transplantationsstatus exprimieren. Dieser Wirkmechanismus ist geeignet, sowohl die hohe Effektivität als auch die 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 (im Folgenden dargestellt)
- 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 (Intra-individueller Vergleich)
- der guten Verträglichkeit, insbesondere in dieser massiv vorbehandelten Patientenpopulation

### **Gesamtüberleben**

Die mediane Überlebenszeit der Patienten in Studie SG035-0004 wurde innerhalb der Nachbeobachtungsperiode noch nicht erreicht. Da bis zum Ende der Beobachtungsperiode der Zulassungsstudie SG035-0004 noch 37 der 58 Studienteilnehmer am Leben waren, konnte die mediane OS zum Zeitpunkt des letzten Daten Cutoffs noch nicht berechnet werden. Das geschätzte 12-Monats-Gesamtüberleben der Patienten liegt bei 70%.<sup>30</sup> Der CHMP sieht im Kontext des hohen Mortalitätsrisikos der Patienten mit r/r sALCL, für die Brentuximab zugelassen ist, angesichts des Plateaus der OS Kurve bereits jetzt einen Vorteil durch die Behandlung mit Brentuximab gemessen an der Verlängerung des OS.

### **Objektive Ansprechrate**

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 86% (50 Patienten) der 58 Patienten nachweisbar. Die ORR war über alle Subgruppen hinweg konsistent, das galt insbesondere auch für Subgruppen mit ungünstiger Prognose (vorhandene B-Symptomatik, ALK-negative Patienten). Eine CR konnte bei 34 Patienten (59%) und eine PR bei 16 Patienten (28%) erreicht werden.

---

<sup>30</sup> Bei der Studie wurde das mediane Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier-Analyse noch nicht erreicht, weshalb dieser Parameter geschätzt werden musste.

### Remission

Eine CR gemäß IRF konnte von 34 der 58 Patienten (59%) erreicht werden [95% CI (44,9, 71,4)]. Die mediane Zeit bis zum Erreichen der CR betrug 12,0 Wochen (95% KI (38,4; -)). Von den 34 Patienten, die in der Zulassungsstudie eine CR erreichten, waren zum Auswertungszeitpunkt 13 Patienten verstorben oder progredient. Die Evidenzlage zu vergleichbaren Therapien im Anwendungsgebiet ist limitiert. Eine PubMed Recherche nach Studien, die mindestens einem sALCL Patienten einschlossen, identifizierte 19 Phase I/II bzw. Phase II Studien mit insgesamt 752 NHL Patienten. Von diesen litten 48 an sALCL und stellten damit einen sehr kleinen Teil der gesamten Studienpopulationen. Der meta-analytische Gesamtschätzer für die CR-Rate aus diesen 19 Studien lag bei 18% (95%-KI: (95% KI: 11,3; 24,5)) im Vergleich zu 59% (95% KI: 44,9; 71,4) in der Studie SG035-0004 unter Brentuximabvedotin ( $p < 0,0001$ ) (Huebner et al., 2012).

### Progressionsfreies Überleben

Die median progressionsfreie Überlebenszeit der Patienten in Studie SG035-004 betrug unter Brentuximabvedotin 14,3 Monate (95% KI(6, 9; -) legt man die zentral und unabhängige Beurteilung des IRF über die Progression zugrunde. Ein PFS in dieser Größenordnung wurde vom CHMP für die sALCL Patienten als eindrucksvoll bezeichnet (European Medicines Agency und Committee for Medicinal Products for Human Use, 2012). Ein historischer Vergleich ist durch das Fehlen ausreichender und zuverlässiger Daten in einer extrem seltenen Lymphom-Erkrankung nur von limitierter Aussagekraft bzw. gänzlich unmöglich.

In einem intra-individuellen Vergleich des PFS (Beurteilung durch den Prüfarzt) unter Brentuximabvedotin gegenüber dem PFS unter der letzten Therapie (Beurteilung ebenfalls durch den Prüfarzt) zeigte sich ein PFS von 14,5 Monaten unter Brentuximabvedotin gegenüber einem PFS von 5,9 Monaten unter der letzten der bisherigen Behandlungen (Hazard ratio (HR) 0,44,  $p < 0,001$ ); Der überwiegende Teil (91%) der letzten bisherigen Behandlungen waren Kombinationschemotherapien, die mit oder ohne ASCT eingesetzt wurden. Der intra-individuelle Vergleich war a priori geplant und mithilfe einer Methodik zur Analyse von Überlebenszeiten korrelierter Beobachtungen (Lin 1989) ausgewertet. Auch wenn dieser intra-individuelle Vergleich möglicherweise methodische Limitationen aufweist, so zeigt er eindrucksvoll, dass das Ansprechen auf Brentuximabvedotin unabhängig vom Ansprechen auf die bisherigen Therapie ist. Für gewöhnlich sinkt die Chance eines Ansprechens mit jeder weiteren Therapielinie. Aufgrund seines zielgerichteten Wirkmechanismus gilt dies nicht für Brentuximabvedotin, da die CD30-Expression unabhängig vom Krankheitsstadium, der Therapielinie oder dem Transplantationsstatus ist. Hierin sieht Takeda Pharma einen erheblichen therapeutischen Nutzen mit hoher Relevanz für die klinische Praxis. Diese Einschätzung wurde auch vom CHMP geteilt (European Medicines Agency und Committee for Medicinal Products for Human Use, 2012).

### Konsistenter therapieeffekt in Patienten mit negativen prognostischen Faktoren (B-Symptomatik und ALK-Status)

Das Vorhandensein einer B-Symptomatik vor Therapiebeginn ist als negativer prognostischer Faktor bekannt (Tilly et al., 1997; Lopez-Guillermo et al., 1998). Ein Abklingen der B-

Symptomatik wurde bei 82% der 17 Patienten beobachtet, die zu Behandlungsbeginn eine Lymphom-assoziierte B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust >10%) aufwiesen. Die mediane Zeit bis zum Abklingen der Symptomatik lag bei 3,1 Wochen. Bei der Analyse des Einflusses des ALK-Status auf die Behandlungseffekte konnte kein Unterschied zwischen ALK- negativen und ALK+ Tumoren gefunden werden.

### **Verträglichkeit**

Brentuximabvedotin ist ein Arzneimittel mit einer vergleichsweise guten Verträglichkeit. Die gute Verträglichkeit von Brentuximabvedotin lässt sich auf den zielgerichteten Wirkmechanismus zurückführen. Das ADC wird als Ganzes ins Lysosom der Hodgkin-Zelle aufgenommen. Erst im dort herrschenden sauren pH-Milieu wird das Zytostatikum Monomethyl-Auristatin E (MMAE) freigesetzt. Im Serum findet sich daher kaum freies Zytostatikum MMAE, was die gute Verträglichkeit erklärt.

Die aufgetretenen UE sind bei Patienten mit r/r sALCL kontrollierbar. Die häufigsten mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehenden UE waren periphere sensorische Neuropathie (41%), Übelkeit (26%), Diarrhoe (19%) und Neutropenie (17%). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 43% der Patienten auf, wobei 19% dieser SUE in Verbindung mit der Studienmedikation gebracht wurden. Während der Studie sind 19 Patienten verstorben.

Zusammengefasst steht den Patienten mit r/r sALCL mit Brentuximabvedotin eine neue medikamentöse Behandlungsoption mit einer in diesem Stadium der Erkrankung bisher nicht erreichten Wirksamkeit bei gleichzeitig niedriger Toxizität zur Verfügung. Brentuximabvedotin wurde aufgrund eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses bei Patienten mit r/r sALCL als erste CD30-spezifische Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC)-Therapie zugelassen. 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 4-150: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens –Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (sALCL).	Erheblich

#### 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 nichtrandomisierter 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 bestätigt, „dass bei Orphan Drugs das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen ist“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b). Daher wird nur die für die Zulassung relevante Studie betrachtet.

Die betrachtete Zulassungsstudie kann der Evidenzstufe IV zugeordnet werden: Fallserien und andere nicht vergleichende Studien (Kapitel 5 § 5 Abs. 6 Satz 4, Verfo).

##### 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 2005<sup>31</sup>, Molenberghs 2010<sup>32</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>33</sup>) 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 2006<sup>34</sup>) 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

<sup>31</sup>Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>32</sup>Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>33</sup>Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>34</sup>Weir 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 bestätigt, „dass bei Orphan Drugs das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen ist“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012a; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012b). 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 Surrogat-Endpunkt, der 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 Tumorregression. 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

SG035-0004: A Phase 2 study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL) (Seattle Genetics Inc., 2011c).

clinicaltrials.gov [NCT00866047, (Clinicaltrials.gov, 2011a)]

ICTRP [NCT00866047, (International Clinical Trials Registry Platform, 2011b)]

#### 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] 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.
- [5] Cheson, B. D., Pfistner, B., Juweid, M. E., et al. 2007. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 579-586.
- [6] Clinicaltrials.gov. 2011a. 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 25.09.2012].
- [7] Clinicaltrials.gov. 2011b. 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 25.09.2012].
- [8] 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 25.09.2012].
- [9] Clinicaltrials.gov. 2011d. A Pivotal Open-Label Trial of Brentuximab Vedotin for Hodgkin Lymphoma. Verfügbar: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00848926?term=NCT00848926&rank=1> [Aufgerufen am 25.09.2012].
- [10] Clinicaltrials.gov. 2011e. Cardiac Safety Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). Verfügbar: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01026233> [Aufgerufen am 25.09.2012].
- [11] Clinicaltrials.gov. 2012a. 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 25.09.2012].
- [12] Clinicaltrials.gov. 2012b. Clinical Pharmacology Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). Verfügbar: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01026415> [Aufgerufen am 25.09.2012].
- [13] Clinicaltrials.gov. 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://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01309789> [Aufgerufen am 25.09.2012].
- [14] Clinicaltrials.gov. 2012d. 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 25.09.2012].
- [15] Clinicaltrials.gov. 2012e. 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 25.09.2012].
- [16] Clinicaltrials.gov. 2012f. 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 25.09.2012].
- [17] Clinicaltrials.gov. 2012g. 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 25.09.2012].

- [18] 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 25.09.2012].
- [19] 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).
- [20] Dearden, C. E., Johnson, R., Pettengell, R., et al. 2011. Guidelines for the management of mature T-cell and NK-cell neoplasms (excluding cutaneous T-cell lymphoma). *Br.J.Haematol.*, 153, 451-485.
- [21] 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.
- [22] European Medicines Agency. 2006. Guideline on Clinical Trials in Small Populations. Verfügbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003615.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf) [Aufgerufen am 25.09.2012].
- [23] 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119966.pdf) [Aufgerufen am 25.09.2012].
- [24] European Medicines Agency & Committee for Medicinal Products for Human Use. 2012. CHMP assessment report: Adcetris. Data on file.
- [25] 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 25.09.2012].
- [26] Food and Drug Administration. 2011. Brentuximab Vedotin. Verfügbar: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm268969.htm> [Aufgerufen am 26.09.2012].
- [27] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2012a. 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 - Pirfenidon. Verfügbar: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1904/2012-03-15\\_AM-RL-XII\\_Pirfenidon\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1904/2012-03-15_AM-RL-XII_Pirfenidon_TrG.pdf) [Aufgerufen am 25.09.2012].
- [28] 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 § 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](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_TrG.pdf) [Aufgerufen am 25.09.2012].
- [29] 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.

- [30] 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](https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf) [Aufgerufen am 28.09.2012].
- [31] International Clinical Trials Registry Platform. 2010a. 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 25.09.2012].
- [32] International Clinical Trials Registry Platform. 2010b. 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 25.09.2012].
- [33] International Clinical Trials Registry Platform. 2011a. A Pivotal Open-Label Trial of SGN-35 for Hodgkin Lymphoma. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT00848926> [Aufgerufen am 25.09.2012].
- [34] International Clinical Trials Registry Platform. 2011b. 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 25.09.2012].
- [35] International Clinical Trials Registry Platform. 2011c. Cardiac Safety Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35). Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01026233> [Aufgerufen am 25.09.2012].
- [36] 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 25.09.2012].
- [37] International Clinical Trials Registry Platform. 2012b. 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 25.09.2012].
- [38] International Clinical Trials Registry Platform. 2012c. 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 25.09.2012].
- [39] International Clinical Trials Registry Platform. 2012d. 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 25.09.2012].
- [40] International Clinical Trials Registry Platform. 2012e. 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 25.09.2012].
- [41] International Clinical Trials Registry Platform. 2012f. 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 25.09.2012].
- [42] International Clinical Trials Registry Platform. 2012g. 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 25.09.2012].
- [43] 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](http://nthanalytics.com/doc/ich_e3.pdf) [Aufgerufen am 25.09.2012].
- [44] Jost, L. M., Stahel, R. A. & Esmo Guidelines Task Force 2005. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of relapsed large cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*, 16, i60-i61.
- [45] Leemis, L. M. & Trivedi, K. S. 1996. A Comparison of Approximate Interval Estimators for the Bernoulli Parameter. *The American Statistician* [Online], 50. Verfügbar: <http://www.math.wm.edu/~leemis/1996amerstat.pdf> [Aufgerufen am 24.09.2012].
- [46] Liu, Y. 2011. Meta-Analysis on Treatment Effect of Various Agents Used in the Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma that Included any sALCL Patient. Meta Analysis Plan (Data on file).
- [47] Lopez-Guillermo, A., Cid, J., Salar, A., et al. 1998. Peripheral T-cell lymphomas: initial features, natural history, and prognostic factors in a series of 174 patients diagnosed according to the R.E.A.L. Classification. *Ann Oncol*, 9, 849-55.
- [48] McCain, J. A. 2010. The Ongoing Evolution of Endpoints In Oncology. *Managed Care*, 19.
- [49] 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.
- [50] National Comprehensive Cancer Network. 2012. Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Hodgkin's Lymphoma. Version 2.2012. Verfügbar: [https://subscriptions.nccn.org/gl\\_login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hodgkins.pdf](https://subscriptions.nccn.org/gl_login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf) [Aufgerufen am 25.09.2012].
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] Savage, K. J., Harris, N. L., Vose, J. M., et al. 2008. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood*, 111, 5496-504.

- [54] Seattle Genetics Inc. 2010a. 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).
- [55] Seattle Genetics Inc. 2010b. A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (HL). Clinical Study Report (Data on file).
- [56] Seattle Genetics Inc. 2010c. A Phase I Dose Escalation Study of SGN-35 in Patients with Relapsed/Refractory CD30-Positive Hematologic Malignancies. Clinical Study Report (Data on file).
- [57] Seattle Genetics Inc. 2010d. An open-label clinical pharmacology study of brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with CD30-positive hematologic malignancies: CYP3A4 drug-drug interactions, excretion, and special populations. Part A: CYP3A4 drug-drug interactions and excretion. Clinical Study Report (Data on file).
- [58] Seattle Genetics Inc. 2011a. 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).
- [59] Seattle Genetics Inc. 2011b. 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).
- [60] Seattle Genetics Inc. 2011c. A Phase 2 study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL). Clinical Study Report (Data on file).
- [61] 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.
- [62] SmPC/Fachinformation. 2012. CHMP Opinion 19 Juli, deutsche Übersetzung.
- [63] Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd. 2012. ADCETRIS (brentuximab vedotin): Responses to Day 180 Questions, Clinical: Major Objections (Data on file).
- [64] Tilly, H., Gaulard, P., Lepage, E., et al. 1997. Primary anaplastic large-cell lymphoma in adults: clinical presentation, immunophenotype, and outcome. *Blood*, 90, 3727-34.
- [65] Windeler, J. & Lange, S. 2008. Nutzenbewertung in besonderen Situationen - Seltene Erkrankungen. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen (ZEFQ)*, 102, 25-30.
- [66] 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:

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>35</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>35</sup> 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 4.3.2.1.1 durchgeführt.

Tabelle 4-151 (Anhang): Suchstrategie für EMBASE

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	06.08.2012	
<b>Zeitsegment</b>	1988 to 2012 week 31	
<b>Suchfilter</b>	kein Suchfilter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(brentuximab or brentuximab vedotin 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 4-152 (Anhang): Suchstrategie für MEDLINE

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	06.08.2012	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to July Week 4 2012	
<b>Suchfilter</b>	kein Suchfilter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(brentuximab or brentuximab vedotin 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 4-153 (Anhang): Suchstrategie für Cochrane

<b>Datenbankname</b>	Cochrane  (Cochrane Central Register of Controlled Trials July 2012, Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to July 2012, Database of Abstracts of Reviews of Effects 3rd Quarter 2012, Health Technology Assessment 3rd Quarter 2012)	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	06.08.2012	
<b>Zeitsegment</b>		
<b>Suchfilter</b>	kein Suchfilter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(brentuximab or brentuximab vedotin 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:

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

Die Recherche wurde für Abschnitt 4.3.2.1.1 durchgeführt.

Tabelle 4-154 (Anhang): Suchstrategie für clinicaltrials.gov

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	http://www.clinicaltrials.gov
<b>Datum der Suche</b>	06.08.2012
<b>Suchstrategie</b>	brentuximab or brentuximab vedotin or adcetris or sgn-35 [Search terms]
<b>Treffer</b>	25

Tabelle 4-155 (Anhang): Suchstrategie WHO ICTRP

<b>Studienregister</b>	WHO ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.08.2012
<b>Suchstrategie</b>	brentuximab or brentuximab vedotin or adcetris or sgn-35 [Search]
<b>Treffer</b>	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 antimetabolic 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 NWCJ, 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 E1

- (1) Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. **Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma.** Journal of Clinical Oncology 2012; 30(18):2190-2196.

## 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 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-156 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
--						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
--						
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 4-157 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
SGN35-005 (NCT01100502)	nein	ja	nein	nein	Ja [NCT01100502, Clinicaltrials.gov (Clinicaltrials.gov, 2012d), ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform, 2012b)]	nein
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
<b>randomisiert</b>						
C25001 (NCT01578499)	nein	ja	nein	nein	Ja [NCT01578499, Clinicaltrials.gov, (Clinicaltrials.gov, 2012e) ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform, 2012e)]	nein
<b>Interventionelle Studien</b>						
SG035-0003	ja	ja	nein	ja [Seattle Genetics, Inc., (Seattle Genetics Inc., 2010b; Seattle Genetics Inc., 2011b)]	ja [NCT00848926, clinicaltrials.gov; (Clinicaltrials.gov, 2011d), ICTRP, (International Clinical Trials Registry Platform, 2011a)]	ja (Chen et al., 2010; Younes et al., 2012)
SGN35-008 (NCT01026415)	nein	ja	nein	ja (Seattle Genetics Inc., 2010d)	Ja [NCT01026415, Clinicaltrials.gov, (Clinicaltrials.gov, 2012b) ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform, 2012a)]	nein
SGN35-007	nein	ja	nein	ja (Seattle Genetics Inc.,	Ja [NCT01026233, Clinicaltrials.gov, (Clinicaltrials.gov,	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
(NCT01026233)				2011a)	2011e) ICTRP, (International Clinical Trials Registry Platform, 2011c)]	
2011-001240-29 (NCT01492088)	nein	ja	nein	nein	Ja [NCT01492088, Clinicaltrials.gov, (Clinicaltrials.gov, 2012f) ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform, 2012c)]	nein
SGN35-009 (NCT01060904)	nein	ja	nein	nein	Ja [NCT01060904, Clinicaltrials.gov, (Clinicaltrials.gov, 2012g) ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform, 2012d)]	nein
SG035-0002 (NCT00649584)	nein	ja	nein	ja (Seattle Genetics Inc., 2010a)	Ja [NCT00649584, Clinicaltrials.gov, (Clinicaltrials.gov, 2011c) ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform, 2010a)]	nein
SGN35-006 (NCT00947856)	nein	ja	nein	nein	Ja [NCT00649584, Clinicaltrials.gov, (Clinicaltrials.gov, 2012a) ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform, 2012f)]	nein
SGN35-011 (NCT01309789)	nein	ja	nein	nein	Ja [NCT01309789, Clinicaltrials.gov, (Clinicaltrials.gov, 2012c) ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform, 2012g)]	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
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., 2010c)	Ja [NCT00430846, Clinicaltrials.gov, (Clinicaltrials.gov, 2011b) ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform, 2010b)]	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 4.3.2.3.1 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-158 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 4-158 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SG035-0004

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
1	Titel Zusammenfassung	<p>A Phase 2 study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL).</p> <p>Mit Hilfe der einarmigen, offenen, multizentrischen Zulassungsstudie der Phase II soll die Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximabvedotin als Monotherapie bei Patienten, mit r/r sALCL evaluiert werden.</p> <p>Der Studiensponsor ist Seattle Genetics, Inc.</p>	2
2	Einleitung Hintergrund	<p>Brentuximabvedotin (SGN-35) 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. Es wurde entwickelt, um Patienten mit CD30+ bösartigen hämatologischen Tumoren zu behandeln. Das Hodgkin-Lymphom und das großzellige anaplastische Lymphom (ALCL) sind die häufigsten CD30+ bösartigen Tumore.</p> <p>Da speziell für r/r sALCL-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 ORR als primären Endpunkt anhand einer unabhängigen Auswertungsstelle (IRF).</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 PFS, das Gesamtüberleben und die CR-Rate evaluiert. Um die Bewertung des klinischen Nutzens zu unterstützen, wurde als zusätzliche Endpunkte das EFS und die Rückgangrate 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 unabhängige Auswertungsstelle (IRF) vorgenommen, um die Konsistenz der Auswertung sicherzustellen.</p>	15 18f.
	<b>Methoden</b>		
3	Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling method,	Patienten, welche mindestens 12 Jahre (Zentren in USA, Kanada) bzw. 18 Jahre alt und an einem r/r sALCL leiden und eine Erstlinien-Chemotherapie mit kurativem Ansatz erhalten	2f. 19ff.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
	Rekrutierungsaufbau)	<p>haben und histologisch CD30+ erkrankt sind, wurden für die Studie rekrutiert.</p> <p>Die multizentrische Studie wurde an 22 Zentren in 5 Ländern durchgeführt.</p> <p><b>Zentren (Anzahl der Patienten):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 USA (43 (74%)) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Northwestern (1 (2%))</li> <li>• Mayo Clinic Rochester (1 (2%))</li> <li>• Nationwide Children´s Hospital (2 (3%))</li> <li>• MD Anderson Cancer Center (8 (14%))</li> <li>• Washington University (4 (7%))</li> <li>• Rocky Mountain Cancer Center (3 (5%))</li> <li>• University of Alabama at Birmingham (1 (2%))</li> <li>• University of Washington, Seattle Cancer Care Alliance (6 (10%))</li> <li>• Stanford University Medical Center (5 (9%))</li> <li>• Oregon Health and Sciences University (1 (2%))</li> <li>• University of Miami, Sylvester Comprehensive Cancer Center (4 (7%))</li> <li>• Baylor Sammons Cancer Center (2 (3%))</li> <li>• Karmanos Cancer Inst. (3 (5%))</li> <li>• Memorial Sloan Kettering Cancer Center (1 (2%))</li> <li>• Rebecca Elstron / Weill Medical College of Cornell University (1 (2%))</li> </ul> </li> <li>• 3 Frankreich (8 (14%)) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prof. Pauline Brice (5 (9%))</li> <li>• Prof. Herve Tilly (2 (3%))</li> <li>• Prof. Bouabdallah (1 (2%))</li> </ul> </li> <li>• 2 Kanada (3 (5%)) <ul style="list-style-type: none"> <li>• BC Cancer Agency (1 (2%))</li> <li>• Micheal Crump / Princess Margaret Hospital (2 (3%))</li> </ul> </li> <li>• 1 Belgien (1 (2%)) <ul style="list-style-type: none"> <li>• UZ Leuven (1 (2%))</li> </ul> </li> <li>• 1 Vereinigtes Königreich (3 (5%)) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Christie Hospital (3 (5%))</li> </ul> </li> </ul> <p>Patienten wurden für die Studie rekrutiert, wenn sie nachfolgende Kriterien erfüllten:</p> <p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• r/r sALCL, mit vorangegangener Erstlinien-Chemotherapie (CHOP oder Multiagenten Chemotherapieregime mit kurativem Ansatz).</li> <li>• Dokumentierter anaplastischer lymphatischer Kinase (ALK)</li> </ul>	22 26 28ff. 30f. 130ff.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>Status.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologisch nachgewiesene CD30+ Erkrankung (nach zentraler Überprüfung). Eine Gewebeprobe der zuletzt durchgeführten diagnostischen Biopsie der r/r Erkrankung muss für eine Bestätigung der Aussage via Vorlage oder Tumorblock vorliegen. Falls dies nicht der Fall ist, muss eine neue Biopsie durchgeführt werden.</li> <li>• Alter größer oder gleich 18 Jahre. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten älter oder gleich 12 Jahre können in Zentren der USA und Kanada eingeschlossen werden.</li> </ul> </li> <li>• Fluorodeoxyglucose (FDG) avide Erkrankung nach PET und messbaren Erkrankung von mindestens 1,5cm nach Spiral-CT, überprüft durch einen Radiologen</li> <li>• Mindestens einer der folgenden Nachweise eines r/r sALCL: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologisch-dokumentiertes CD30+ sALCL aus einer Biopsie, entnommen mindestens 4 Wochen nach der ersten Vorbehandlung mit Bestrahlung, Chemotherapie, biologischen Präparaten, Immuntherapie und / oder anderen sich in der Entwicklung befindlichen Wirkstoffen.</li> <li>• Intervallartiges Tumorwachstum dokumentiert zwischen zwei aufeinanderfolgenden CT-Auswertungen. Die zweite Auswertung erfolgte mindestens 4 Wochen nach Behandlung mit Bestrahlung, Chemotherapie, biologischen Präparaten, Immuntherapie und / oder anderen sich in der Entwicklung befindlichen Wirkstoffen.</li> <li>• FDG-Avidität nach PET in einer neuen Tumormasse nach CT, für die eine andere Erklärung unwahrscheinlich ist.</li> <li>• Wiederkehrende FDG-Avidität nach PET in einer kürzlich identifizierten FDG-aiden Tumormasse nach CT, welche negativ war.</li> <li>• FDG-avide Tumormasse nach PET in Verknüpfung mit sALCL verwandten Symptomen (bspw. Juckreiz, B-Symptomatik, wie Fieber, Nachtschweiß oder Gewichtsverlust &gt;10%) nachdem eine infektiöse Ursache ausgeschlossen werden konnte.</li> </ul> </li> <li>• Vorrangegangene ASCT muss mindestens 12 Wochen (3 Monate) vor der ersten Dosis der Studienmedikation erfolgt sein. Jede vorrangegangenen Therapie mit Bestrahlung, Chemotherapie, biologischen Präparaten und / oder sich in der Entwicklung befindlichen Wirkstoffen muss mindestens 4 Wochen vor der ersten Dosis von Brentuximabvedotin abgeschlossen sein, außer es liegt ein Fortschreiten in der Therapie vor. Eine vorherige Immuntherapie (z.B. monoklonale Antikörper) oder Radioisotopentherapie muss mindestens 4 Wochen vor der ersten Dosis von Brentuximabvedotin abgeschlossen worden sein, außer es liegt ein Fortschreiten in der Therapie vor</li> <li>• Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsstatus von 0 oder 1</li> </ul>	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline Laborwerte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Neutrophilenanzahl (ANC) <math>\geq 1.000/\mu\text{L}</math></li> <li>• Thrombozyten <math>\geq 50.000/\mu\text{L}</math> (außer dokumentierte Knochenmarksbeteiligung des Lymphoms)</li> <li>• Bilirubin <math>\leq 1,5\text{X}</math> der Obergrenze des Normalwertes (LN) oder <math>\leq 3\text{X}</math> ULN für Patienten mit Gilbert's Erkrankung oder dokumentierter hepatischen Beteiligung des Lymphoms</li> <li>• Serum Kreatinin <math>\leq 1,5\text{X}</math> ULN</li> <li>• Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) <math>\leq 2,5\text{X}</math> ULN</li> </ul> </li> <li>• Gebärfähige Frauen müssen einen negativen Serum- oder Urin-<math>\beta</math>-hCG Schwangerschaftstest innerhalb von 7 Tagen vor erster Dosis Brentuximabvedotin vorweisen.</li> <li>• Nicht-gebärfähige Frauen werden definiert als Frauen, welche länger als 1 Jahr in der Menopause sind oder welche eine bilaterale Tubenligatur oder Hysterektomie hatten</li> <li>• 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</li> <li>• Eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters muss vorliegen</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorrangegangene Behandlung mit Brentuximabvedotin</li> <li>• Vorrangegangene allogene Transplantation</li> <li>• Patienten mit diagnostizierten primären kutanen ALCL (Patienten, bei denen eine Umwandlung zum systemischen ALCL stattfand sind geeignet)</li> <li>• Kongestive Herzinsuffizienz, Klasse III oder IV, nach den New York Heart Association (NYHA) Kriterien</li> <li>• Anamnese einer anderen primären malignen Tumorerkrankung, welche keine Remission in den letzten 3 Jahren hatte (von der 3 Jahres Begrenzung ausgenommen: weißer Hautkrebs, kurativ behandelte lokalisierter Prostatakrebs, Cervixkarzinom)</li> <li>• Bekannte zerebrale / meningeale Erkrankung</li> <li>• Jede aktive virale, bakterielle oder fungale Infektion Grad 3 oder höher, innerhalb der 2 Wochen vor der ersten Dosis Brentuximabvedotin</li> <li>• Gegenwärtige Einnahme von anderen systemisch anti-neoplastischen oder sich in der Entwicklung befindlichen Medikamenten</li> <li>• Therapie mit Kortikoiden bei einer Dosierung von <math>\geq 20\text{mg/Tag}</math> Prednison äquivalent binnen 1 Woche vor der ersten Dosis von Brentuximabvedotin</li> <li>• Schwangere oder stillende Frauen</li> </ul>	



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit bekannter Hypersensivität gegenüber einem der Zusatzstoffe in der Medikamentenzusammensetzung</li> <li>• Patienten mit Demenz oder geändertem mentalen Status, welcher das Verständnis und die Wiedergabe der Einverständniserklärung beeinträchtigen kann</li> </ul> <p><b>Therapieende/-abbruch:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsprogression.</li> <li>• Stabile Erkrankung oder Besserung und Abschluss von 16 Zyklen.</li> <li>• Untersucher oder Patienten sehen es als bestes Interesse für den Patienten die Behandlung abbrechen. Der Grund für den Studienabbruch muss im CRF dokumentiert werden.</li> </ul> <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, je nachdem was zuerst eintrat.</p> <p><b>Gründe für Studienabbruch:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod des Patienten.</li> <li>• Rücknahme der Einverständniserklärung zum Follow-up durch den Patienten.</li> <li>• Lost-to-follow-up.</li> <li>• Studienende durch Seattle Genetics.</li> </ul> <p><b>Methode der Datenerhebung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Klinische Laborwerte:</b> wurden an festgelegten Zeitpunkten der Studienphase erhoben.</li> <li>• <b>Begleitmedikamente und unerwünschte Ereignisse</b> 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.</li> <li>• <b>Ansprechen:</b> Zwischen Tag 15 und 21 der Zyklen wurde untersucht: <ul style="list-style-type: none"> <li>• CT des Thorax, Hals, Abdomen und Becken: Zyklen 2, 4, 7, 10, 13, und 16.</li> <li>• PET: Zyklen 4 und 7. Keine zusätzlichen PET-Scans über Zyklus 7 hinaus, außer bei klinischer Notwendigkeit.</li> </ul> </li> <li>• Bildgebende Diagnostik zusätzlich wann immer eine Tumorprogression vermutet wird.</li> <li>• Bei Studienabbruch des Patienten aus jeglicher Ursache, wurde eine zusätzliche Beurteilung des Ansprechens durchgeführt falls dies nicht in den vorangegangenen 6 Wochen erfolgte.</li> <li>• <b>Ansprechen bei vorrangegangener Beteiligung des</b></li> </ul>	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p><b>Knochenmarks</b> (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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zusätzliche Erhebung:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biopsie für CD30 Expression</li> <li>• Medizinische Anamnese des Patienten inklusive des vergangenen und derzeitigen Zustandes des Patienten, Krankheitsstatus nach vorangegangener systemischen Therapie, Begleitmedikation und frühere Therapien</li> <li>• Physische Begutachtung inklusive Evaluation von Haut, Kopf, Augen, Ohren, Nase und Hals (HEENT), Lymphknoten, Herz, Lunge, Abdomen, Rücken, Extremitäten und der Neurologie.</li> <li>• ECOG Performance Status</li> <li>• B-Symptomatik Beurteilung (unerklärbares Fieber &gt;38°C, durchnässender Nachtschweiß und/oder Gewichtsverlust &gt;10% des Körpergewichts)</li> <li>• Elektrokardiogramm (EKG)</li> </ul> </li> </ul> <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 mit einem CT-Scan kontrolliert bis zur Krankheitsprogression oder einem Rezidiv.</p> <p>Die Initiative zur alternativen Behandlung von ALCL wurde zudem gesammelt.</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 Brentuximabvedotin 1,8mg/kg intravenös als Infusion am Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus, welche 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, welche eine Gewichtsveränderung <math>\geq 10\%</math> während der Behandlung haben. Die Dosis für Patienten mit einem Körpergewicht <math>\geq 100\text{kg}</math> wird auf der Basis von 100kg berechnet.</p> <p>Intra-individuelle Dosisanpassungen bis 1,2mg/kg sind möglich, je nach Art und Schwere der Toxizität. Tritt eine Toxizität in Zusammenhang mit der Behandlung im aktuellen</p>	3 16 23f.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		Zyklus auf, ist eine Verspätung von bis zu 3 Wochen der nächsten Dosisgabe (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 bei Patienten mit r/r sALCL nach vorangegangener Erstlinien-Chemotherapie (CHOP oder Äquivalent) evaluiert werden.	2
6	Zielkriterien (z.B. Methoden zur Datengewinnung)	<p><b>Primäre Zielkriterien:</b></p> <p>Bestimmung der Antitumor-Wirksamkeit von Brentuximabvedotin (1,8mg/kg intravenös verabreicht alle 3 Wochen) gemessen an der ORR<sup>36</sup> der Patienten mit r/r sALCL und eine Erstlinien-Chemotherapie mit kurativem Ansatz erhalten haben (CHOP oder Äquivalent).</p> <p>Das Ansprechen auf die Behandlung wurde von einer unabhängigen Auswertungsstelle (IRF) beurteilt. Das Ansprechen als auch die Antitumor-Wirksamkeit wurden auf Basis der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma evaluiert.</p> <p>Das Ansprechen 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 zur Baseline und in den Zyklen 4 und 7 durchgeführt.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauer des Ansprechens gemäß IRF</li> <li>• Rate der CR gemäß IRF</li> <li>• Progressionsfreies Überleben gemäß IRF</li> <li>• Gesamtüberleben</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ereignisfreies Überleben</li> <li>• Rückgangrate B-Symptomatik</li> </ul> <p><b>Sicherheitsvariablen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Tod und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Klinische Laborergebnisse</li> <li>• ECOG Performance Status</li> <li>• Vitalzeichen</li> <li>• Elektrokardiogramm (EKG)</li> <li>• Begleitmedikation</li> </ul>	3f. 31 34ff.

<sup>36</sup> ORR, hier als Objektive Ansprechrage bezeichnet, ist durch die FDA als Summe aus PR: Partielle Remission und CR definiert.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Immunogenität von Brentuximabvedotin</li> </ul> <p><b>Pharmakokinetik:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Serumkonzentration von Brentuximabvedotin, Anti-Brentuximabvedotin Antikörper und Monomethyl-Auristatin E (MMAE).</li> <li>Explorative sensitive pharmakodynamische Marker, u.a. Tumornekrosefaktor alpha (TNF-<math>\alpha</math>), IL-1, IL-6, Thymus und Aktivierungsregulierte Chemokine (TARC) sowie lösliche CD30 (sCD30).</li> </ul>	
7	Fallzahlbestimmung	<p>Alle Patienten, welche mindestens 12 Jahre (Zentren in USA, Kanada) bzw. 18 Jahre alt und an einem r/r sALCL leiden und eine Erstlinien-Chemotherapie mit kurativem Ansatz 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 55 Patienten geplant.</p>	3
8	Zuordnungsmethode (z.B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	<p>Alle Patienten ab 12 Jahren (Zentren in USA, Kanada) bzw. 18 Jahren, welche an einem r/r sALCL erkrankt sind.</p> <p>Es fand keine Zuordnung in unterschiedliche Gruppen statt, da es sich um eine einarmige Studie handelt. Alle Patienten erhielten Brentuximabvedotin 1,8mg/kg intravenös.</p>	3 23
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt (open-label).	39
10	Analyseeinheit (z.B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<p><b>Kleinste Analyseeinheit:</b> Patient</p> <p><b>Analytische Methode:</b> 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 (<math>\alpha=0,05</math>) verwendet (außer anders dargestellt). Es wurden keine multiplen <math>\alpha</math>-Adjustierungen vorgenommen.</p> <p>Ein exaktes zweiseitiges KI unter Anwendung der F-Verteilungs-Methode nach (Leemis und Trivedi, 1996) wurde</p>	4 32f. 49f.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>zur Berechnung des Niveaus (bspw. ORR, Rückgangrate B-Symptomatik) angewendet.</p> <p>Die Auflistungen aller Daten wurden als elektronische Datensets übermittelt.</p> <p><b>Verwendete Statistik-Programme:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SAS<sup>®</sup>, Version 9.1 oder aktueller</li> </ul> <p><b>Analyse der Population:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Intent-to-Treat-Population (ITT-Population)</b></li> <li>• Alle in die Studie aufgenommenen Patienten wurden in die ITT-Population einbezogen.</li> <li>• Das ITT-Analyse-Set wurde für die primäre Wirksamkeitsanalyse herangezogen als auch für sekundäre und explorative Endpunkte.</li> <li>• <b>Per-protocol-Population</b></li> <li>• 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.</li> <li>• Das per-protocol-Analyse-Set wurde zur sekundären Analyse aller Endpunkte der Wirksamkeit verwendet.</li> <li>• <b>Safety/Modified Intent-to-Treat-Population (mITT-Population)</b></li> <li>• Das mITT-Analyse-Set beinhaltet alle Patienten, welche mindestens 1 Dosis Brentuximabvedotin erhalten haben.</li> <li>• Das Analyse-Set wurde für alle Sicherheitsanalysen, Charakterisierung der Patientendemographie und der Erkrankung bei Baseline angewendet</li> </ul> <p><b>Primäre Zielkriterien:</b></p> <p>Die ORR gemäß IRF wurde mit Hilfe eines zweiseitigen 95% KI berechnet.</p> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <p>Die Dauer des Ansprechens gemäß IRF, das PFS gemäß IRF und das OS wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die Mediane wurden für die Dauer des Ansprechens, PFS, OS und deren zweiseitigen 95% KI berechnet.</p> <p><b>Sicherheitsvariablen:</b></p> <p>UE wurde mit Hilfe der Systemorganklassen, bevorzugte Bezeichnung durch das Medizinische Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA), Version 13.0 und Schweregrade mit dem National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse</p>	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>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><b>Pharmakokinetik:</b> Konzentrationen von ADC und MMAE wurden aus dem Serum bestimmt.</p> <p><b>Fehlende Daten:</b> Mit Ausnahme der zeitbezogenen Endpunkte, war 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 Patienten zensiert, welche kein spezifisches Ereignis aufwiesen zum Zeitpunkt der letzten Prüfung der Endpunkte. Patienten, welche nicht wenigstens eine post-Baseline-Überprüfung des Ansprechens hatten, wurden als Non-responder gezählt.</p>	
	<b>Resultate</b>		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Für Studieneinschluss evaluierte Patienten: 77 Ausgeschlossene Patienten: 19</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschlusskriterien nicht erfüllt: 5</li> <li>• Ausschlusskriterien erfüllt: 13</li> <li>• Nicht definiert: 1</li> </ul> <p>Eingeschlossene Patienten: 58 Der Intervention zugeordnet: 58 Behandlungsabbruch / -ende: 58</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Komplettierung von 16 Zyklen: 10</li> <li>• Progressive Erkrankung: 13</li> <li>• Abbruch wegen UE: 16</li> <li>• Entscheidung des Prüfarztes zum Behandlungsabbruch: 14</li> <li>• Patientenentscheidung zum Behandlungsabbruch: 5</li> </ul> <p>Langzeit-Follow-up: 52</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausschluss Langzeit-Follow-up: 6 (Grund: Tod)</li> </ul> <p>Verbleib in Follow-up: 39</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausschluss Follow-up: 13 (Grund: Tod)</li> </ul> <p>Abweichung von folgenden im Protokoll definierten Punkten (protocol deviation); 58 Patienten (100%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikamentenapplikation: 23 (40%)</li> <li>• Begleitmedikation: 1 (2%)</li> <li>• Studiendurchführung: 53 (91%)</li> <li>• Einverständniserklärung: 1 (2%)</li> </ul>	45f. 134f.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quelldokumente: 8 (14%)</li> <li>• Verantwortlichkeit der Studienmedikation: 1 (2%)</li> <li>• Zentrales Labor: 55 (95%)</li> <li>• Nicht geplante Visite: 51 (88%)</li> </ul> <p>Patienten mit einer Protokollverletzung (protocol violation); 30 Patienten (52%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschlusskriterium: 4 (7%)</li> <li>• Ausschlusskriterium: 3 (5%)</li> <li>• Medikamentenapplikation: 5 (9%)</li> <li>• Studiendurchführung: 20 (34%)</li> <li>• Einverständniserklärung: 7 (12%)</li> <li>• Berichterstattung von SUE: 1 (2%)</li> <li>• Ausnahme: Einschlusskriterium: 7 (12%)</li> </ul>	
13	Rekrutierung	<p>Die Studie wurde zwischen 17. Juni 2009 und 29. Juni 2011 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 30
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Daten)	<p>Baseline-Patientencharakteristika sind zudem in Abschnitt 4.3.2.3.2 dargestellt.</p> <p>Alter (Jahre):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelwert (SD): 47,7 (16,8)</li> <li>• Median (min / max): 52,0 (14 / 76)</li> </ul> <p>Geschlecht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Männlich: 33 (57%)</li> <li>• Weiblich: 25 (43%)</li> </ul> <p>Herkunft:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Asiatisch: 1 (2%)</li> <li>- Schwarz oder Afroamerikanisch: 7 (12%)</li> <li>- Weiß: 48 (83%)</li> <li>- Andere: 2 (3%)</li> </ul> <p>Ethnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hispanisch oder lateinamerikanische Herkunft: 6 (10%)</li> <li>- Nicht-Hispanisch oder lateinamerikanische Herkunft: 52 (90%)</li> </ul> <p>Größe (cm):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelwert (SD): 169,6 (9,5)</li> <li>• Median (min / max): 168,5 (150 / 198)</li> </ul> <p>Gewicht (kg):</p>	45 50ff.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelwert (SD): 76,3 (20,4)</li> <li>• Median (min / max): 69,8 (43 / 126)</li> </ul> BMI (kg/m <sup>2</sup> ): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelwert (SD): 26,4 (6,2)</li> <li>• Median (min / max): 25,7 (16 / 50)</li> </ul> EKG: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Normal: 31 (53%)</li> <li>• Abnormal: 24 (41%)</li> <li>• Nicht durchgeführt: 3 (5%)</li> </ul> ECOG Performance Status: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0: 19 (33%)</li> <li>• 1: 38 (66%)</li> <li>• 2: 1 (2)</li> </ul> Pathologische Diagnose: <ul style="list-style-type: none"> <li>• sALCL: 56 (97%)</li> <li>• Andere: 2 (3%)</li> </ul> Baseline B-Symptomatik (1. Tag bei 1. Zyklus): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamt: 17 (29%)</li> <li>• Fieber: 9 (16%)</li> <li>• Nachtschweiß: 11 (19%)</li> <li>• Gewichtsverlust &gt;10%: 3 (5%)</li> </ul> Stadium bei Anfangsdiagnose: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stadium I: 11 (19%)</li> <li>• Stadium II: 13 (22%)</li> <li>• Stadium III: 8 (14%)</li> <li>• Stadium IV: 21 (36%)</li> <li>• Unbekannt: 5 (9%)</li> </ul> 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): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rezidiv: 29 (50%)</li> <li>• Refraktär: 29 (50%)</li> </ul> Primäre refraktäre Erkrankung (kein CR oder Rezidiv in den letzten 3 Monaten der Erstlinientherapie): <ul style="list-style-type: none"> <li>• 36 (62%)</li> </ul> ALK Status: <ul style="list-style-type: none"> <li>• positiv: 16 (28%)</li> <li>• negativ: 42 (72%)</li> </ul> Summe der Querschnittsflächen von mehr als 6 der größten dominanten Knoten oder nodalen Massen) dominanter Knoten oder knotenartiger Massen je Untersucher, (cm <sup>2</sup> ): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelwert (SD): 25,31 (24,25)</li> <li>• Median (min / max): 14,02 (2,0 / 104,6)</li> </ul> Summe der Querschnittsflächen von mehr als 6 der größten	



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<p>dominanten Knoten oder nodalen Massen) dominanter Knoten oder knotenartiger Massen je IRF (99 Patienten), (cm<sup>2</sup>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelwert (SD): 25,58 (24,79)</li> <li>• Median (min / max): 16,67 (1,2 / 110,0)</li> </ul> <p>Zeit Diagnose zur ersten Dosis (Monate):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelwert (SD): 34,74 (41,30)</li> <li>• Median (min / max): 16,8 (3,7 / 186,5)</li> </ul> <p>Zeit letzter Rückfall zur ersten Dosis (Monate):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelwert (SD): 1,66 (0,86)</li> <li>• Median (min / max): 1,7 (0,4 / 2,9)</li> </ul> <p>Beteiligung des lymphatischen Knochenmarks (Baseline):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 (12%)</li> </ul> <p>Kein Ansprechen auf vorangegangene Therapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 13 (22%)</li> </ul> <p><b>Ausgeschlossene Patienten:</b> 19 Patienten wurden nicht in die Studie aufgenommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschlusskriterien nicht erfüllt: 5</li> <li>• Ausschlusskriterien erfüllt: 13</li> <li>• Nicht definiert: 1</li> </ul>	
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>	39f.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	<p>Es wurden die Studienergebnisse von allen 58 Patienten ausgewertet.</p> <p><b>ITT-Set:</b> 58 Patienten</p> <p><b>mITT-Set:</b> 58 Patienten</p> <p><b>Per-protocol-Set:</b> 55 Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ausschluss von 2 Patienten, da sie keinen korrekten histologischen Tumortyp gemäß IRF-Überprüfung hatten. Ein Patient wurde vom ITT-Set ausgeschlossen, da er eine rapide Progression der Erkrankung und einen ECOG Performance Status von 2 erreichte.</li> </ul> <p><b>Pharmakokinetik-Analyse:</b> Alle behandelten Patienten mit</p>	49f.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		adäquater Medikamenten-Konzentrationsmessung in den Blutproben (bspw. ein oder mehr Pharmakokinetik-Parameter verfügbar).	
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	<p>Die Ergebnisse der primären und sekundären Zielkriterien werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 detailliert dargestellt.</p> <p><b>Geschätzte Effektgröße:</b> Etwa 55 Patienten wurden in die Studie eingeschrieben. Bei einer Stichprobengröße von 55 kein ein objektives Ansprechen (CR oder PR) von 18 (33%) erwartet werden, welches das Festlegen einer 95% (zweiseitigen) Konfidenz erlaubt, so dass die tatsächliche Objektive Ansprechrare größer als 20% ist. Angenommen, die wahre Objektive Ansprechrare ist 50%, so würde die Studie ca. 95% Stärke besitzen.</p> <p><b>Präzision:</b> zweiseitiges 95% KI</p>	42
18	Zusätzliche Analysen	<p><b>Analyse folgender Subgruppen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (12-17 Jahre, 18-64 Jahre, ≥65 Jahre)</li> <li>• Alter (12-40 Jahre, &gt;40 Jahre)</li> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>• Baseline Gewicht (≤100 kg, &gt;100 kg)</li> <li>• vorrangegangene tumorbedingte Strahlentherapie (ja, nein)</li> <li>• ECOG Performance Status bei Baseline (0, 1)</li> <li>• Baseline B-Symptomatik (vorhanden, nicht vorhanden)</li> <li>• Anzahl der vorrangegangenen Behandlungen inklusive ASCT (=1, &gt;1)</li> <li>• Vorrangegangene ASCT (ja, nein)</li> <li>• Rezidivierter versus refraktärer Status</li> <li>• Primäre refraktäre Erkrankung (ja, nein)</li> <li>• ALK Status (positive, negativ)</li> </ul> <p>Die Subgruppenanalysen identifizierten keine Gruppe von Patienten, die keine klinisch relevante Antitumor-Wirkung aufwies. Alle untersuchten Subgruppen wiesen eine konsistente ORR auf.</p>	41
19	Unerwünschte Wirkungen	<p>Während der Studiendauer traten folgende UE auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtzahl einzelner UE: 255</li> <li>• Gesamtzahl einzelner SUE: 52</li> <li>• Jedes UE: 58 (100%)</li> <li>• Maximaler Schweregrad des UE: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grad 1: 5 (9%)</li> <li>• Grad 2: 17 (29%)</li> <li>• Grad 3: 21 (36%)</li> </ul> </li> </ul>	93

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation	Seite
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grad 4: 9 (16%)</li> <li>• Grad 5: 6 (10%)</li> <li>• ≥Grad 3: 36 (62%)</li> <li>• Behandlungsassoziertes UE (treatment emergent event): 53 (91%)</li> <li>• Jedes SUE: 25 (43%)</li> <li>• Behandlungsassozierte SUE (treatment emergent event): 11 (19%)</li> <li>• Behandlungsabbruch aufgrund UE: 16 (28%)</li> </ul> <p>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.</p>	
	<b>Diskussion</b>		
<b>20</b>	Interpretation (z.B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	<p>Die Gabe von Brentuximabvedotin 1,8mg/kg alle 3 Wochen induziert ein Gesamtansprechen bei 86% der Patienten und eine hohe Rate der kompletten Remission(59%), mit klinisch bedeutsamer Beständigkeit und kontrollierbaren unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit r/r sALCL.</p> <p>Kausale Zusammenhänge können nicht getroffen werden, da keine Vergleichsgruppe und Randomisierung angewendet wurden. Das Verzerrungspotential ist daher hoch.</p>	6
<b>21</b>	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)		
<b>22</b>	Bewertung der Evidenz	Die Evidenz ist gering, da keine Randomisierung erfolgte und nicht gegen eine Vergleichstherapie geprüft werden konnte.	
<b>a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al., 2004)</b>			

ADC: Antibody Drug Conjugate (Antikörper-Wirkstoff-Konjugat); ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation (Autologe Stammzelltransplantation); CHOP: Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Oncovin®, Prednisolon; CR: Complete Remission (Komplette Remission); CRF: Case Report Form; CT: Computertomographie; EFS: Event-free Survival (Ereignisfreies Überleben); EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; ITT: Intent-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intent-to-Treat; ORR: Objective Response Rate (Objektive Ansprechrage); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PD: Progrediente Erkrankung; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PFS: Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben); PR: Partielle Remission; r/r: rezidivierend oder refraktär; SAP: Statistical Analysis Plan; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse

*Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.*

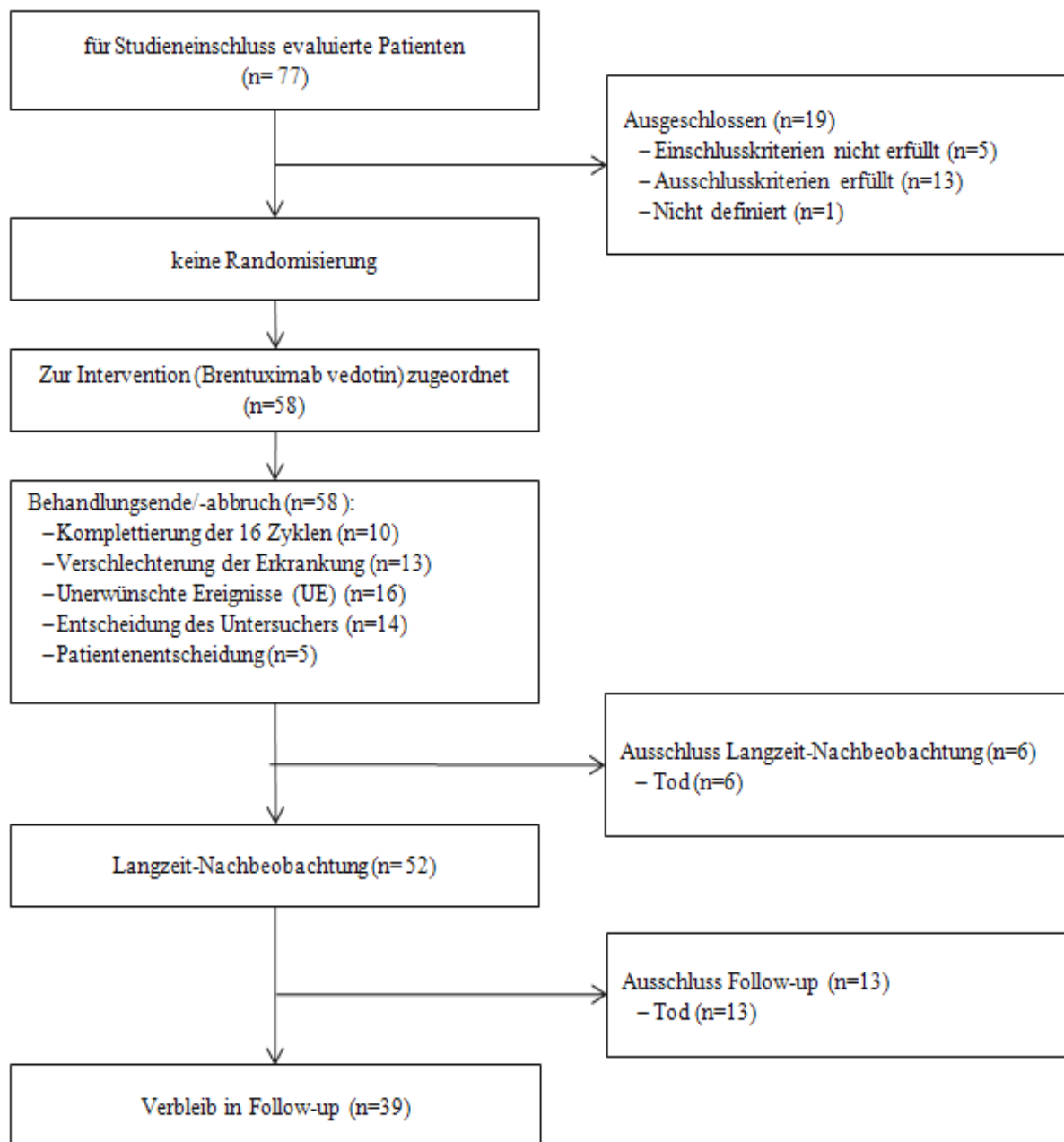


Abbildung 8: Patienten-Flow-Chart

**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 4-159 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SG035-0004

### 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: SG035-0004

#### Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht SG035-0004: A phase 2 study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL).	Studie SG035-0004

**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**

**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 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 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*
- *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: Progressionsfreies Überleben 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**

#### **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: Rückgangrate 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 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: Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen

Das Verzerrungspotential für Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch, 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 zugewiesene 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: